

**Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии  
имени Н.Н. Блохина»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

*На правах рукописи*

**АМОСОВА ВИКТОРИЯ АНДРЕЕВНА**

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОПТИМАЛЬНОЙ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ  
РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ОТЕКОМ КОЖИ И НЕПОЛНЫМ  
ОТВЕТОМ НА НЕОАДЬЮВАНТНУЮ ЛЕКАРСТВЕННУЮ  
ТЕРАПИЮ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научные руководители:**

кандидат медицинских наук

**Петровский Александр Валерьевич**

доктор медицинских наук

**Трофимова Оксана Петровна**

Москва - 2023 г.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	9
1.1 Отечно-инфильтративный рак молочной железы: разделение на первичную и вторичную формы .....	9
1.2 Отек кожи и отечно-инфильтративная форма: есть ли разница? .....	11
1.4 История лечения пациентов с отеком кожи .....	15
1.5 Влияние резектабельности процесса на выбор локального метода лечения	19
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	25
2.1 Дизайн исследования.....	25
2.2 Метод расчета степени локального отека .....	28
2.3 Методы статистической обработки материала.....	29
2.4 Характеристика больных, включенных в исследование .....	30
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	42
3.1 Отдаленные результаты лечения (по трем группам) .....	42
3.2 Отдаленные результаты лечения (по двум группам).....	83
3.3 Осложнения .....	87
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	92
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	104
ВЫВОДЫ .....	106
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	108
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	109

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы и степень ее разработанности

Согласно данным официальной статистики в России в 2020 г. зарегистрирован 556 036 случай злокачественных новообразований (в том числе 256 069 и 299 967 у пациентов мужского и женского пола соответственно). В структуре онкологической заболеваемости рак молочной железы прочно удерживает первое место: на долю данной нозологии приходится 18,5% всех онкологических заболеваний. По-прежнему отмечается неуклонный рост показателей заболеваемости. Так, с 2010 по 2020гг. распространенность выросла с 355,7 до 500,5 случаев на 100 000 населения. При этом РМЖ встречается во всех возрастных группах. Следует отметить, что несмотря на улучшение методов диагностики и визуализации, удельный вес пациентов с запущенными стадиями (III-IV) остается на достаточно высоком уровне – 27,7% [1].

До настоящего времени спорным и наиболее интересным остается вопрос лечения пациентов РМЖ с отеком кожи (IIIВ-IIIС стадии), поскольку зачастую даже после проведения неoadъювантной лекарственной терапии данная группа занимает пограничное положение между операбельным и неоперабельным процессом. Кроме того, анализ научной литературы свидетельствует о том, что многие вопросы, касающиеся диагностики данной категории, не систематизированы, а применяющиеся тактики ведения больных бывают противоречивы. В целом, результаты выживаемости пациенток с отеком кожи до настоящего время остаются неудовлетворительными, и достигнуть полного ответа, как клинического, так и патоморфологического, удается не всегда [2].

В настоящее время золотым стандартом лечения считается тримодальный (комплексный) подход: применение на первом этапе неoadъювантной лекарственной терапии и локальных методов на втором. Однако на сегодняшний день открытым остается вопрос выбора тактики при неполном ответе после проведения НАЛТ. Отсутствие рандомизированных исследований, сравнивающих эффективность и оптимальность последовательности дистанционной лучевой терапии и оперативного вмешательства у данной категории пациентов, затрудняет

стратегию лечения. Представляется важным поиск критериев отбора для каждого типа лечения и выделение группы пациентов, которые получают максимальное преимущество от того или иного вида локальной терапии [3].

### **Цель исследования**

Определение оптимальной тактики лечения больных раком молочной железы с отеком кожи при неполном клиническом ответе после проведения неoadьювантной лекарственной терапии (сохранение отека кожи) с целью улучшения показателей выживаемости и локорегионального контроля

### **Задачи исследования**

1. Сравнить отдаленные результаты лечения (общая, безрецидивная выживаемость, выживаемость без локорегионарного рецидива и отдаленных метастазов) в зависимости от этапности проведения хирургического и лучевого лечения у больных РМЖ с отеком кожи и неполным ответом на НАЛТ (полно).
2. Определить факторы риска, влияющие на отдаленные результаты лечения, у больных РМЖ с отеком кожи и неполным ответом на НАЛТ (полно).
3. Сравнить частоту лучевых и послеоперационных осложнений в зависимости от этапности проведения хирургического лечения и лучевой терапии у больных РМЖ с отеком кожи и неполным ответом на НАЛТ.
4. Разработать количественный метод определения площади отека кожи у больных раком молочной железы
5. Определить оптимальную этапность проведения хирургического и лучевого лечения у больных РМЖ с отеком кожи с неполным ответом на НАЛТ.

### **Научная новизна**

Впервые в России на значительном объеме материала выполнена оценка эффективности и значимости этапности проводимого локального лечения при неполном клиническом ответе на НАЛТ у пациентов РМЖ с отеком кожи. В диссертационной работе проведено сравнительное ретроспективное исследование отдаленных результатов лечения и локального контроля в группах с различной

последовательностью хирургического и лучевого этапов. Выявлен ряд факторов, коррелирующих с отдаленными результатами. Предложена методика оценки площади локального отека кожи.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Оптимизация подходов в лечении пациентов раком молочной железы с отеком кожи позволит выбрать наиболее эффективный способ лечения, снизить токсичность лечения для улучшения качества жизни и отдаленных результатов. Проанализировано прогностическое значение различных факторов, потенциально влияющих на отдаленные результаты. В ходе данной работы также был разработан метод определения площади отека кожи, который позволит в дальнейшем выработать критерии «локальности». Полученные данные могут быть применены в рутинной практике для индивидуализации и персонификации лечения для достижения наилучших результатов путем определения оптимальной последовательности локальной терапии.

### **Методология и методы исследования**

Работа основана на ретроспективном анализе данных пациентов раком молочной железы с отеком кожи, получивших на первом этапе лечения лекарственную терапию, с неполным эффектом в виде сохраняющегося отека кожи, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2010 года по 2018 год.

Объектом исследования стали 182 пациента, которым при неполном ответе на НАЛТ выполнялось хирургическое вмешательство (91 пациент) либо дистанционная лучевая терапия (91 пациент) с последующим выполнением оперативного вмешательства (50 пациентов) или без (41 пациент).

Все данные анамнеза, клинического и инструментального обследования формализованы при помощи специально разработанного кодификатора и внесены в базу данных на основе электронных таблиц Excel.

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 22.0. Доверительные границы к

частоте и медиане определялись на основании биномиального распределения. Достоверность различия частот определяли при помощи критерия «хи-квадрат», для таблиц 2 на 2 – в точном решении Фишера. Для числовых характеристик использовали представление  $M \pm m$ , или «среднее арифметическое»  $\pm$  «статистическая погрешность среднего». Выживаемость оценена с помощью метода Каплан-Мейера, сравнение кривых выживаемости проведено с помощью Лог-ранг теста. Применялся 95% доверительный интервал и двусторонний Р. Факторы риска, влияющие на выживаемость, искали при помощи регрессии Кокса (одно- и многофакторный анализы). Различия считали достоверными (статистически значимыми) при  $p < 0,05$ .

С помощью методов статистического анализа изучен ряд клинимоρφологических параметров (возраст, пораженность лимфоузлов, гистологическое строение, ИГХ статус, степень патоморфоза, дозы проводимой лучевой терапии, применение гипертермии, объем операции, адъювантная терапия и т.д.) для оценки эффективности проводимого лечения и выработки критериев отбора пациентов.

Из исследования исключены пациенты с первичной отечно-инфильтративной формой рака молочной железы (T4d), с полным клиническим ответом на НАЛТ и отсутствием видимого отека, с прогрессированием на фоне НАЛТ в виде увеличения размера первичной опухоли, увеличении количества пораженных лимфоузлов.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Интегрирование разработанного количественного метода определения степени отека кожи позволит оценить его динамику в процессе неoadъювантной лекарственной терапии.

2. Лечение пациентов раком молочной железы с сохраняющимся отеком кожи должно состоять из последовательно проведенной лекарственной терапии, радикального хирургического вмешательства и послеоперационной лучевой

терапии, что потенциально при более длительном периоде наблюдения позволит улучшить онкологические результаты лечения.

3. Применение ДЛТ до или после операции не вызывает рост частоты постоперационных осложнений, однако проведение ДЛТ по радикальной программе (в больших дозах) сопряжено с большим числом поздних лучевых повреждений легочной ткани.

### **Степень достоверности и апробации результатов**

Число больных, включенных в исследование, подробный анализ результатов лечения, а также использование современных методов статистической обработки полученных данных делают полученные результаты достоверными. В работе использовались данные 182 пациентов, соответствующие критериям включения и исключения. Так как рандомизация не использовалась, а основанием для проведенного анализа были истории болезни пациенток с тремя возможными схемами локального лечения (которые выбирались лечащим врачом), то было проведено сравнение данных анамнеза, а потом, при сравнении результатов лечения, были сделаны поправки на выявленные различия.

Методика расчета площади локального отека внедрена в практическую деятельность онкологического отделения хирургических методов лечения №15, а также рентгенодиагностического отделения НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Заключение принято на совместной научной конференции онкологического отделения хирургических методов лечения №15 (комбинированного лечения опухолей молочной железы), онкологического отделения хирургических методов лечения №16, онкологического отделения пластической хирургии, онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №1, онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №2, онкологического отделения хирургических методов лечения № 5 (эндокринной онкологии) НИИ клинической онкологии

имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова и отделения радиотерапии, отделения рентгенодиагностического НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, состоявшейся 06 июля 2022 года.

Основные положения диссертации представлены на научных конференциях в России и за рубежом, в том числе в виде постерных докладов на конференциях Advanced Breast Cancer Sixth International Consensus Conference (он-лайн формат), 2021 San Antonio Breast Cancer Symposium, XXV Российский Онкологический Конгресс. Работа по результатам исследования принята к участию в конкурсе молодых ученых XIII Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии.

### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертации опубликовано 3 научные статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.



## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Отечно-инфильтративный рак молочной железы: разделение на первичную и вторичную формы

В классическом понимании «отек кожи при раке молочной железы» подразумевает наличие у пациента отечно-инфильтративной формы заболевания. В клинических рекомендациях принято выделять первичную (воспалительная, истинная, T4d) и вторичную (узловая, T4b либо T4c) формы. Для первичной ОИФ характерно диффузное распространение опухоли по ткани всей молочной железы с наличием опухолевых эмболов в лимфатической системе, а также отсутствие первичного опухолевого узла. В отличие от нее, вторичная ОИФ (узловая) характеризуется наличием четкого образования, вызывающего отек кожи [5]. Следует отметить, что в международных классификациях используется несколько иное разделение, что в свою очередь вызывает терминологические проблемы и вносит существенную нечеткость при формулировке диагноза. Чаще всего в англоязычной литературе встречаются такие понятия, как «inflammatory» (воспалительная) и «non-inflammatory locally advanced» (невоспалительная местно-распространенная) [6].

Существует мнение, что разделение ОИФ сложилось в то время, когда методы лучевой и ультразвуковой диагностики не были настолько совершенны. Вследствие этого практикующие врачи не имели возможности визуализировать опухоль, в связи с чем отсутствовала полная клиническая картина и материал для морфологического исследования. С развитием методов диагностики ситуация изменилась, и в настоящее время имеются широкие возможности для визуализации опухолевых образований, что позволяет подтвердить диагноз гистологически. Однако понятия первичной и вторичной ОИФ укоренились, в связи с чем иногда возникает путаница в постановке диагноза [7].

Первичная ОИФ РМЖ является относительно редкой (по данным разных авторов 1-5%) и наиболее агрессивной, известной своим неблагоприятным прогнозом. Одним из первых ее описал хирург Чарльз Белл еще в 1814 г. Сам

термин «воспалительный рак» был предложен в 1924г. [8]. Woodward W.A. с соавт. описывали ряд характерных особенностей данной формы: быстрое развитие кожных симптомов, включая покраснение, «апельсиновая корка», отсутствие опухолевого узла, увеличение размера груди [9].

В отличие от нее, вторичная ОИФ встречается чаще, имеет более благоприятный прогноз и характеризуется наличием опухолевого узла или диффузным ростом опухоли [10].

Предполагается, что в целом отек груди при ОИФ возникает за счет активного лимфаангиогенеза, инфильтрации лимфатических сосудов и их закупоривания опухолевыми эмболами. В одном из исследований Van der Auwera с соавт. оценивали пролиферацию лимфатических эндотелиальных клеток и пришли к выводу, что при истинной ОИФ пролиферация данных клеток значительно повышена, что говорит об активном лимфангиогенезе. При вторичной форме количество данных клеток, наоборот, было снижены [11].

Другая особенность ОИФ - активная экспрессия маркера E-cadherin именно при первичной, а не, наоборот, вторичной, что является парадоксальным фактом, поскольку этот опухолевый маркер считается опухолевым супрессором и предиктором благоприятного прогноза, препятствующему свободному распространению опухолевых клеток [12, 13].

Следующее характерное отличие заключается в склонности опухолевых клеток к быстрому диффузному распространению по паренхиме и лимфатическим сосудам груди вместо формирования единой опухолевой массы, как при вторичной ОИФ. Это возможно благодаря тому, что циркулирующие опухолевые клетки могут сразу же после первичной интравазации возвращаться из кровотока в строму первичной опухоли, колонизируя ее саму («метастазы в себя», гипотеза самозасева – self-seeding) [14]. По мнению S. Giordano с соавт., при первичной ОИФ РМЖ быстрый рост опухоли более характерен, чем при вторичной [15]. M. Cristofanilli с соавт. даже предлагали ввести критерий длительности развития классических признаков заболевания более 3 месяцев для выделения пациенток с отечной местно-распространенной формой заболевания [16].

Однако, несмотря на ряд характерных особенностей, первичная и вторичная отечная ОИФ все же имеют общие черты. При патоморфологической оценке обеих форм была доказана как полная идентичность опухолевых клеток, так и молекулярных (базальных) подтипов опухолей. Но при этом, по мнению некоторых авторов, пациенты с гормоноположительными подтипами при первичной ОИФ имеют гораздо более неблагоприятный прогноз, чем при вторичной ОИФ [17, 18, 19, 20, 21].

В свою очередь это способствовало проведению ряд исследований, в ходе которых многие ученые пытались выявить экспрессию генов, характерных для данных подтипов. В результате ни одна из предложенных методик не обладала достаточной чувствительностью или специфичностью для использования в качестве инструмента молекулярной диагностики, в связи с чем данное направление нуждается в дальнейшем изучении [22, 23, 24, 25, 26].

## **1.2 Отек кожи и отечно-инфильтративная форма: есть ли разница?**

Несмотря на ряд характерных особенностей, вторичная отечно-инфильтративная форма рака молочной железы объединяет в себе достаточно гетерогенную группу пациентов. Поскольку диагноз выставляется клиницистами на основании макроскопической картины отека кожи, а не патоморфологами, то существует ряд сложностей в его оценке.

Наиболее частый рентгенологический признак, оцениваемый по ММГ, УЗИ или МРТ молочных желез – периферическое утолщение кожи. Однако необходимо отметить, что некоторые поверхностные новообразования молочной железы без непосредственного поражения кожи могут тоже вызывать локальный отек – вторичное изменение вследствие лимфатической или венозной обструкции [27]. При этом, несмотря на достижения современных методов диагностики, дифференцировка по-прежнему затруднена.

Во-первых, в случае выраженного втяжения кожи над опухолью возникает эффект утолщения кожи – не за счет истинного отека, а за счет складки («двойной» контур кожи). Во-вторых, иногда ММГ может проводиться после

биопсии опухоли. Тогда на снимках может определяться утолщение кожи, что затрудняет дифференциальную диагностику последствий инвазивного вмешательства и злокачественного процесса. В-третьих, важным фактором диагностики, зачастую играющую решающую роль в визуализации изменений кожи, являются субъективность специалиста, а также возможность технического обеспечения. что среди причин, затрудняющих правильную диагностику, можно выделить Высокое качество полученных маммограмм, разрешение маммографических станций, корректный алгоритм анализа изображения специалистом – ключевые моменты правильной оценки вовлечения кожи [28].

Следовательно, однозначно судить о злокачественности отека кожи с помощью методов лучевой диагностики не всегда представляется возможным. Современная классификации TNM не учитывает природу и степень распространения отека, в связи с чем рак молочной железы с утолщением кожи вне зависимости от размера опухолевого узла и статуса регионарных лимфоузлов, принято классифицировать как T4 [29].

В свою очередь данная классификация вызывает ряд вопросов. Правильно ли стадировать пациентов с локальным (отграниченным) отеком кожи как T4 и ставить диагноз отечно-инфильтративной формы? Как определить степень и распространенность вовлечения кожи? Какое прогностическое значение оказывает отек на отдаленные результаты? Есть ли необходимость в системной терапии для таких пациентов?

Одним из первых исследований, подтвердивших гипотезу о наименьшей/невысокой прогностической значимости отека, стала работа, опубликованная в 1981г. Zucali с соавт. В ней сообщалось о том, что пациенты с T4 и опухолями меньше 3 см имели лучшую общую 5-летнюю выживаемость, чем пациенты с опухолями 3–5 см (71,3% против 34,7%, соответственно) [30]. В 2005г. U. Guth с соавт. опубликовали исследование с аналогичными данными. У пациентов с опухолями до 5 см наличие отека кожи не оказывало влияния на уровень болезнь-специфической выживаемости по сравнению с контрольной группой пациентов без отека кожи, но имеющих опухоли аналогичных размеров [31]. Через год после

данной публикации стали известны результаты многофакторного анализа, в котором было доказано, что отек кожи – незначимый предиктор выживаемости [32, 33, 34].

В 2014г. схожие данные были получены в исследовании Silverman с соавт. На основании базы SEER были отобраны и рестадированы 924 пациента, формально отнесенных к T4, стадии IIIb-IIIc, за счет «локальности» вовлечения кожи. В зависимости от размеров опухолевого узла больные были распределены на 3 группы: с размерами опухолей от 0,1 до 2,0 см; от 2,1 до 5,0 и более 5,0 см, что составило 11,6%, 51,1% и 37,3% случаев соответственно. Рестадирование проводилось в зависимости от степени поражения кожи (локальная инфильтрация кожных лимфатических сосудов, прилегающих к первичной опухоли, инвазия подкожно-жирового слоя, инфильтрация сосково-ареолярного комплекса и др.). В результате 4,5% были рестадированы до I стадии, 38,4% - до II, и только 57,0% пациентов остались на III стадии. Наибольшая болезнь-специфическая выживаемость оказалась у пациентов с I стадией - 95,8% (95% ДИ, 95,6–96,0), тогда как у пациентов IIIc стадией – только 36,4% (95% ДИ, 33,8–39,2), что соответствует общемировым данным выживаемости в зависимости от стадии заболевания [35].

В 2019г. опубликовано одно из наиболее крупных исследований, в котором оценивалась эффективность лечения пациентов с T4 (в том числе, пациенты с локальным отеком кожи) в зависимости от размера опухоли, и у пациентов без отека кожи, но с аналогичными размерами опухоли. Оказалось, что при одних и тех же характеристиках частота проведения лекарственной и лучевой терапии у больных с отеком кожи значительно выше. Однако авторы обратили внимание на факт «перелечивания» некоторых больных. Так, например, пациенты с локальным отеком кожи (классифицируемые как T4) получают максимальный объем лечения, что, однако, не происходит при опухолях большего размера, но без вовлечения кожи – т.е. не всегда обоснованно [36].

На основании этих данных было выдвинуто предположение о том, что общепринятая характеристика стадии T4 в классификации TNM не является

полной, в связи с чем ее необходимо пересмотреть и дополнить какими-либо критериями, касающимися степени поражения кожи, что позволит выбрать оптимальную тактику лечения [37, 38, 39].

Таким образом, степень вовлечения кожи при РМЖ является предметом многочисленных споров, без единого подхода в стадировании и лечении таких больных. До настоящего времени открытым остается вопрос «локальности». Стоит ли больных с отеком кожи характеризовать как больных с отечно-инфильтративной формой? Вероятно, нет, однако требуются дальнейшие исследования, которые позволят выработать методику по оценке распространенности отека, а также отражающей его динамику на фоне проводимого лекарственного лечения. В дальнейшем это сделает возможным индивидуализацию подходов в терапии [40].

### **1.3 Расчет локальности отека кожи**

Актуальным до настоящего времени остается вопрос расчета локальности отека. Одним из первых исследований в этом направлении является работа Роре с соавт., проводивших измерение толщины кожи по маммографическим снимкам. В результате было наглядно продемонстрировано, что толщина кожи варьирует в различных квадрантах молочной железы (диапазон 0,7-2,7 мм характерен для нижнего квадранта, тогда как 0,7-2,3 мм – для верхнего квадранта). При этом толщина кожи более 2,5 мм, вероятнее всего, свидетельствует о наличии заболеваний (рак, инфекция) либо о травме, а также может быть следствием проведения лучевой терапии или послеоперационных изменений [41].

В дальнейшем были предприняты неоднократные попытки разработки системы количественного определения степени отека кожи. Наиболее известные методы – с помощью пликотрии или радиотермии, которые тем не менее не получили широкого применения в клинической практике [42, 43, 44].

В настоящее время, несмотря на достаточно большое количество работ на эту тему, ни в одной из них не описаны изменения, касающиеся непосредственно степени вовлечения кожи (например, добавление такого критерия, как

уменьшение отека/покраснения/утолщения в процентном соотношении по сравнению с исходным и др.). Кроме того, многие исследования лимитированы коротким сроком наблюдения, небольшим количеством больных, а также имеют существенные недостатки в дизайне, что приводит к неадекватной оценке полученных результатов [45, 46, 47].

#### **1.4 История лечения пациентов с отеком кожи**

Одна из первых тактик ведения больных с отеком кожи подразумевала применение хирургического метода. Однако применение только оперативного вмешательства оказалось недостаточно эффективным, приводило к низкому качеству жизни и быстрому прогрессированию [48].

В дальнейшем методом выбора стала радикальная дистанционная лучевая терапия, которая в монорежиме также не снизила риски отдаленного метастазирования, и начала применяться в качестве неоадьювантного метода лечения в сочетании с хирургическим методом. Такая комбинация позволила значительно улучшить местный контроль. Так, например, Montague с соавт. в своем исследовании продемонстрировали, что проведение предоперационной ДЛТ в сочетании с мастэктомией улучшили показатели местного и регионального контроля, но не повлияли на показатели выживаемости [49, 50, 51, 52]. Исследование, проведенное в центре MD Anderson, показало выживаемость без локорегионарного рецидива на уровне 88% для пациенток со стадией IIIA и 74% для стадии IIIB при медиане наблюдения 17,7 лет (СД 50 Гр) [53].

В то же время комбинация хирургического и лучевого метода способствовала развитию ряда сердечно-сосудистых осложнений [54, 55]. Обзор Suzick продемонстрировал аналогичную выживаемость для пациентов, получавших только операцию по сравнению с группой хирургическое+лучевое лечение. Однако в группе с ДЛТ преимущество в выживаемости было потеряно из-за высокой доли данных осложнений [56].

Однако настоящим прорывом в лечении больных РМЖ с отеком кожи стало использование системной лекарственной терапии. В 1969г. была предложена

схема CMFVP (комбинация циклофосфида, метотрексата, 5-фторурацила, винкристина и преднизолона). В результате полной и частичной ремиссии удалось достичь у 56,5% пациенток со средней продолжительностью ремиссии 6,3 месяца [57].

В свою очередь применение только химиотерапии было недолгим, и уже в 90-е гг. стали активно публиковаться работы, посвященные одновременному использованию неoadьювантной химиотерапии и дистанционной лучевой терапии. В 1997г. были опубликованы результаты выживаемости при местораспространенном РМЖ (включая пациентов с ОИФ). Больных рандомизировали в 4 группы: получавших только ДЛТ, ДЛТ + химиотерапию (по схеме CMF), ДЛТ + тамоксифен либо ДЛТ + химиотерапия + тамоксифен. Применение только ДЛТ привело к общей 10-летней выживаемости в 13% случаев и выживаемости без отдаленных метастазов – в 15%, что свидетельствует о некотором потенциале ЛТ. Однако комбинация с другими методами лечения способствовала увеличению времени без прогрессирования, возникновения отдаленных метастазов и увеличила общую 10-летнюю выживаемость в среднем на 8-15% [58].

В работе Formenti S. с соавт. 30 пациентам с отеком кожи РМЖ проводилась лучевая терапия (РД 2 Гр, СД 50 Гр), сопровождавшаяся инфузиями 5-фторурацила по 200мг/м<sup>2</sup>/сутки в течение 8 недель. Выраженный клинический эффект наблюдался у 73% больных, а полный эффект был достигнут у 20% [59]. В исследовании Портного С.М. с соавт. оценивалось применение 2 курсов химиотерапии по схеме CAF и химиолучевая терапия (лучевая терапия расщепленным курсом СД 60 Гр + 2 курса химиотерапии по схеме CMF). При этом полный эффект наблюдался у 11%, частичный эффект – 72%, стабилизация – 13%, прогрессирование – 4%, полный морфологический эффект – в 9% случаев. 5-летние ОВ и БРВ составили 65% и 37% соответственно [60].

Практически одновременно появились работы о комбинации химиотерапевтического и хирургического лечения. Для больных с первично неоперабельными опухолями это дало возможность выполнить адекватное хирургическое вмешательство, и, кроме того, увеличить показатели



выживаемости. Одной из первых стала работа М. Machiavelli с соавт. Лечение проводилось по схеме: 3 курса по схеме FAC + радикальная мастэктомия. Клинический эффект отмечался у 71%, стабилизация – у 26%, прогрессирование – у 3%. Уже тогда авторы отмечали, что при полном клиническом и патоморфологическом эффекте безрецидивная и общая выживаемости были значительно лучше, чем при частичном эффекте или стабилизации процесса [61].

Однако несмотря на применение комбинированного метода, отдаленные результаты по-прежнему оставались неудовлетворительными. В поисках оптимального решения было предложено использование тримодального комплексного подхода: системная терапия, хирургическое и лучевое лечение. Отсутствие хотя бы одного из этих компонентов приводило к резкому ухудшению выживаемости и увеличению рисков развития рецидива [62].

Применение на первом этапе НАЛТ улучшило показатели общей выживаемости, а также позволило снизить активность опухоли, ее размеры, площадь отека, уменьшить размеры и количество пораженных лимфоузлов и т.д [63]. U. Coskun и соавт. подтвердили необходимость проведения системного лечения на первом этапе. Химиотерапия с применением антрациклинов (FAC или AC, FEC или EC), а также CMF оказалась эффективной в 91,82 и 60% случаев соответственно ( $p=0,05$ ) [64]. Shanta с соавт. сравнили результаты выживаемости пациентов, получавших НАХТ и лучевую терапию, и только лучевую терапию. Полный клинический ответ был достигнут у 42,1% в первой группе по сравнению с 18,9% во второй. Авторы также отметили значительное преимущество в 5-летней безрецидивной выживаемости в первой группе (60,6%) против 47,5% во второй ( $p < 0,005$ ) [65].

В исследовании McLaren D.B. с соавт. опубликовали результаты ретроспективного анализа результатов комплексного лечения 91 пациентки с местно-распространённым РМЖ. Было отмечено, что неoadьювантная химиотерапия была эффективна в 61% случаев, а дополнительное проведение лучевой терапии повышало эффективность лечения до 93% (complete response – 56%). Хирургическое лечение было проведено в 31% случаев, 5- и 10-летняя

безрецидивная выживаемость составили 18 и 8% соответственно; 5- и 10-летняя ОВ – 28% и 11%. Прогрессирование заболевания в 31% случаев было связано с развитием местного рецидива и в 15% с одновременным развитием местных и отдалённых опухолевых очагов [66].

В своей работе Huang с соавт. сравнили выживаемость 542 пациентов, получавших тримодальную терапию, и 134 пациентов, которым послеоперационно не проводилась ДЛТ. В результате частота возникновения локорегионального рецидива оказалась выше у пациентов, которым лучевая терапия не проводилась (11% против 22%;  $p = 0,0001$ ). Кроме того, проведение ДЛТ способствовало улучшению показателей болезнь-специфической выживаемости у пациентов с ПВ стадией [67].

Аналогичный вывод был сделан в исследовании McGuire с соавт., где при 10-летнем наблюдении уровень локорегионального рецидива составил 33,3% у пациентов без проведения ДЛТ и всего 7,3% у пациентов с ДЛТ ( $p = 0,04$ ). Также, проведение ДЛТ улучшало уровень общей выживаемости ( $p = 0,0017$ ) [68].

В другом исследовании Dominique J. P. с соавт. представили данные о том, что последовательное проведение НАЛТ, хирургии, лучевой терапии у пациентов с аналогичными иммуногистохимическими характеристиками улучшили показатели общей 5-летней выживаемости в отличие от пациентов, не получавших этот режим: ГП/HER2 - (74,9 против 46,1%), ГП/HER2+ (80,4 против 52,6%), полного патоморфологического ответа была самой высокой при ГП опухолях с HER2+ статусом (43%,  $p < 0,001$ ) [69].

В 2019г. опубликован анализ Klein с соавт., в который были включены пациенты с местно-распространенным РМЖ (включая ОИФ), получавших последовательное лечение в виде НАХТ (антрациклины с таксанами), оперативного вмешательства, а также адъювантной ДЛТ (СД 50 Гр). Особый интерес в этом исследовании представляет то, что ответ на НАХТ оценивался тремя разными способами: отчет патологов местного института, основываясь на AJCC 8-ой редакции (полный, частичный и нет ответа); рентгенологически с использованием критериев RECIST в сочетании с патологической верификацией

полного ответа (оценки от 1 до 5 в зависимости от уменьшения размера опухолевого узла), а также с использованием шкалы Chevallier (4 класса – от полного исчезновения опухоли до отсутствия изменений), позволяющей оценивать опухоль макро- и микроскопически. Показатели выживаемости без локорегионального рецидива, безрецидивной выживаемости и общей выживаемости составили 99, 98 и 100% через 1 год и 89, 69 и 77% через 5 лет, соответственно. Продемонстрировано, что данные, полученные при сравнении показателей выживаемости без локорегионального рецидива и степени ответа опухоли на НАХТ не коррелируют ( $p = 0,06$ ), но коррелируют с уровнем общей и безрецидивной выживаемости [70].

Таким образом, из представленных выше исследований, очевидно, что золотым стандартом лечения больных РМЖ с отеком кожи является тримодальный подход: системное – лекарственное и локальное хирургическое+лучевое лечение. Ценность каждого из методов по отдельности неоднозначно определялась в различные периоды развития онкологии. Были описаны попытки их применения как в монорежиме, так и в плане комбинированного и комплексного лечения. Однако наилучшие показатели выживаемости, локального и регионального контроля имеют больные с комплексным подходом.

### **1.5 Влияние резектабельности процесса на выбор локального метода лечения**

К сожалению, несмотря на достижения в области лекарственной терапии, процент пациентов с распространенной «неоперабельной» формой заболевания даже после системного лечения, достаточно высок. Стандарты критерия «операбельность» («резектабельность») были заложены еще в 1956г. С. Naagensen и А. Stout. В их исследовании были представлены данные о 1135 пациентов, которым выполнялись радикальные мастэктомии в 1915-1942 гг. После операции пациенты не получали адъювантной терапии, что позволило оценить влияние признаков иноперабельности в чистом виде.

Признаками абсолютной иноперабельности стали:

- распространенный отек кожи молочной железы (более 1/3),
- сателлиты на коже,
- отечно-инфильтративная форма рака,
- отдаленные метастазы,
- метастазы в парастеральных или надключичных лимфоузлах,
- отек руки.

Частота местных рецидивов за 5 лет наблюдалась 20 – 60, 8% случаев. Ни у одного из пациентов не отмечалось 5-летнее выздоровление.

Кроме того, были выработаны признаки относительной инопербельности:

- изъязвление кожи,
- ограниченный отек кожи (менее 1/3),
- подмышечные метастазы более 2,5 см,
- фиксированные подмышечные метастазы.

Наличие хотя бы одного из признаков относительной иноперабельности снижало 5-летнее выздоровление до 12,5-37,5%. Сочетание 2 или более признаков приводило к снижению 5-летнего выздоровления до 0-5,3%. Отдельно выявлены признаки, не отягчающие операбельность: опухоль более 10 см, мультицентрическая форма роста, краснота кожи, врастание в кожу. При этом альтернативой операции была лучевая терапия и ее результаты оказались не хуже: средняя продолжительность жизни 77 иноперабельных больных, получавших только лучевую терапию, составила 40,4 месяца; средняя продолжительность жизни 120 иноперабельных больных, перенесших радикальную мастэктомию – 33,0 мес [71].

В целом, данные критерии остаются актуальными по настоящее время. Несомненно, одним из ведущих факторов «неоперабельности» принято считать отек кожи. Однако в 2012г. было опубликовано исследование, проведенное на 26 образцах пациентов, клинически имеющих «апельсиновую корку». В результате опухолевые клетки были обнаружены в лимфатических сосудах кожи всего в 38% (10) исследованных образцов. При этом 14 пациентов получили неоадьювантную химиотерапию, и лимфоваскулярная инвазия была обнаружена только у 5 из этих

пациентов, а также у 5 пациентов – среди 12 пациентов, не получавших химиотерапию [72].

В 2010г. было опубликовано исследование, в котором пациенты РМЖ с отеком кожи получали комплексное лечение (НАЛТ, радикальная мастэктомия и ЛТ СД 50 Гр) с января 1995г. по март 2006г. При медиане наблюдения 47 месяцев (от 10 до 134 месяцев), выживаемость без локорегионального рецидива через 3 года и 5 лет составил 90% и 87% соответственно, а отдаленная выживаемость без метастазов – 61% и 47%. При этом авторы зачастую отмечали несовпадение клинического и морфологического эффектов [73].

Подобных исследований, описывающих связь (соответствие или несоответствие) клинического и морфологического эффектов – крайне мало. Однако на основании данных исследований, а также представленных выше (глава 1.3) можно сделать вывод, что наличие отека кожи имеет минимальное прогностическое значение, а также не всегда является признаком отсутствия ответа на проводимое лекарственное лечение [74].

В связи с этим, остается неясным вопрос: в случае сохранения ограниченного отека (основного критерия неоперабельности процесса) – в какой последовательности нужно применить виды локального лечения (хирургическое и лучевое), чтобы достичь наилучших результатов? Данный вопрос является предметом многочисленных споров. Зачастую сохранение отека кожи после НАЛТ – повод для отказа от попыток полноценного последовательного лечения. В некоторых случаях таким пациентам назначается лучевая терапия с возможным дальнейшим хирургическим вмешательством.

Один из крупных отчетов о последовательном проведении ПХТ (СМФ или ФАС, или FEC), лучевой терапии (СД 40 Гр), операции у 1117 пациентов с первично неоперабельными местно-распространенными стадиями был опубликован Shanta с соавт. Частота полного патоморфологического ответа составила 45,1%, а частота локальных рецидивов всего 7%. Уровень ОВ через 5 и 10 лет составил 75,6 и 63,9% соответственно, а соответствующий показатель БРВ составил 64,5 и 52,6% соответственно. Авторы сообщили о минимальных

побочных эффектах в случае такой комбинации. Прерывание лучевой терапии проводилось у минимального количества пациентов (менее 5%), в то время как кожные проявления включали десквамацию разной степени и гиперпигментацию [75].

В другом исследовании Alvarado-Miranda и др. сообщили о полном патоморфологическом ответе (pCR) в 42% случаев при аналогичной последовательности лечения, а при среднем периоде наблюдения 43 месяца частота БРВ и ОВ за 5 лет составили 76,9 и 84,2% соответственно. Только у одного пациента был выявлен местный рецидив. Наиболее частыми нежелательными явлениями были нейтропения 1-2 степени у 32,2% и радиоэпителит 3 степени у 22,4% пациентов. В своем исследовании Alvarado-Miranda и др. также сообщили, что пациенты с гормоноотрицательным статусом значительно чаще достигают pCR после комбинированного лечения по сравнению с пациентами с гормоноположительными опухолями [76].

В 2011г. Santos с соавт. опубликовали результаты лечения 203 пациентов с МРРМЖ (включая ОИФ) с медианой наблюдения 26 лет (получивших НАЛТ, ДЛТ, радикальную мастэктомию). Полный патоморфологический ответ наблюдался в 16% случаев, а уровень выживаемости без локорегионарного рецидива при 10- и 20-ти летнем наблюдении составил 90 и 84% соответственно. Показатели выживаемости без заболевания через 10 и 20 лет составили 49% и 35%, а показатели ОВ через 10 и 20 лет – 56% и 41% соответственно. При этом пациенты с pCR, как правило, имели лучшие показатели выживаемости без заболевания ( $p = 0,06$ ) и общей выживаемости ( $p = 0,07$ ) по сравнению с пациентами с неполным ответом [77].

В другом исследовании были опубликованы результаты выживаемости 134 пациентов, получивших НАЛТ, курс лучевой терапии СД 45 Гр с последующей радикальной мастэктомией через 6 недель. Средний период наблюдения составил 74 месяца (диапазон 4-216 месяцев). Объективный клинический ответ отмечался у 77,6% пациентов, полный клинический ответ опухоли был достигнут у 21,6% пациентов, полный патоморфологический ответ - у 15% пациентов. 5-летняя и 10-

летняя ОВ составили 55,1 и 37,8%, соответственно; 5-летняя и 10-летняя выживаемость без признаков прогрессирования – 39,2 и 27%, соответственно. При этом пациенты, достигшие полного клинического ответа, имели значительно лучшие результаты выживаемости по сравнению с пациентами, достигшими частичного клинического ответа или стабилизации болезни (но без статистической значимости) [78].

Необходимость проведения предоперационного лечения с использованием как химио-, так и лучевой терапии для местно-распространенного невоспалительного РМЖ продемонстрировали в 2020г. Yu Хи с соавт. Поскольку послеоперационная лучевая терапия связана с более высокой частотой радиационно-индуцированного фиброза и неудовлетворительными эстетическими результатами, было принято решение о ее проведении в том числе на дооперационном этапе. 851 пациент (25% из которых имели отек кожи) были рандомизированы в три группы с разной последовательностью лучевой терапии. Примечательно, что частота фиброза и боли 1-2 степени была значимо выше в группе, где после НАЛТ пациентами проводилась операция (по сравнению с двумя другими группами  $p = 0,0037$  и  $0,027$ , соответственно). Кроме того, значительно более низкий процент пациентов в этой же группе дал оценку «от отличного до хорошего» при контрольных визитах через 1, 3 и 5 лет, чем в других группах ( $P = 0,002$ ,  $0,013$  и  $0,035$ , соответственно). Анализ выживаемости показал, что эта группа показала худшую безрецидивную и общую выживаемости ( $P = 0,0165$ ) [79].

Особый интерес представляет работа, опубликованная в 2018г. В исследование были включены пациенты (в том числе с ОИФ), получивших пред- ( $n = 2371$ ) или послеоперационную лучевую терапию ( $n = 4671$ ). Считалось, что предоперационная лучевая терапия даст возможность выполнить адекватное хирургическое вмешательство, увеличит показатели общей и безрецидивной выживаемости. Пациенты, получившие такой вид лечения, были значительно моложе, имели начальные стадии заболевания, жили в небольших городах (удаленных от центров с возможностью проведения ДЛТ), и проходили лечение в

более ранние годы (1988-1997г.). При этом общая выживаемость была выше у пациентов с послеоперационной лучевой терапией и составила при 5-ти и 10-летнем периоде наблюдения 83,8% и 56,1% соответственно, тогда как в первой группе – 79,7% и 33,7%. У пациентов с предоперационной лучевой терапией наблюдался высокий риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (OR = 0,73, 95%ДИ = 0,57–0,95, p = 0,021) [80].

Таким образом, в настоящее время проведено достаточно большое количество исследований, посвященных изучению результатов выживаемости пациентов РМЖ с отеком кожи. Однако вопрос влияния последовательности видов локального лечения на отдаленные результаты до сих пор не изучен. В отечественной и зарубежной литературе отсутствуют сведения об оптимальной тактике лечения больных с отеком кожи в случае неполного ответа на неоадьювантную лекарственную терапию. Актуальным представляется поиск новых критериев операбельности/резектабельности, а также предиктивных маркеров, на основании которых будет понятно, от какого из видов локального лечения (хирургия или лучевая терапия) и в какой последовательности пациенты получат наибольшую выгоду.



## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Дизайн исследования

Материалом для данной работы стали пациентки, прошедшие комплексное обследование и последующее лечение в онкологическом отделении хирургических методов №15 (комбинированного лечения опухолей молочной железы) НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. В работе проанализированы отдаленные результаты лечения 182 пациенток, имеющих диагноз рак молочной железы с отеком кожи и неполным ответом на неoadьювантное лекарственное лечение, получавших лечение в период с 2010 по 2018гг. Из них 91 пациентка получила сначала хирургическое лечение, а 91 – лучевое (из них 50 с последующей операцией)

По дизайну работа является нерандомизированным ретроспективным когортным исследованием.

Критериями включения в исследование являлись:

- женский пол;
- инвазивный рак молочной железы;
- впервые выявленный местнораспространенный невоспалительный РМЖ с отеком кожи (стадии T4N0-3M0);
- наличие морфологического подтверждения диагноза;
- отсутствие серьезной сопутствующей патологии;

Критериями исключения являлись:

- отдаленные метастазы;
- тяжелая сопутствующая патология;
- прогрессирование заболевания и отказ от выполнения как оперативного лечения, так и проведения дистанционной лучевой терапии;
- беременность и лактация.

После общего осмотра и физикального обследования выполнялись маммография и УЗИ молочных желез и регионарных зон, УЗИ или КТ органов брюшной полости и малого таза, рентгенография или КТ органов грудной клетки, скintiграфия костей, а при наличии в них очагов повышенного накопления радиофармпрепарата – рентгенография/ скintiграфия/ ОФЭКТ/ МРТ этих участков скелета.

У всех больных до начала лечения выполнялась core-биопсия первичной опухоли с гистологическим и ИГХ исследованием (определение РЭ и РП, HER2 и Ki67) и тонкоигольная аспирационная биопсия метастатических лимфоузлов.

Далее проводилось неoadьювантное лекарственное лечение (химио- или гормонотерапия) с последующей оценкой непосредственной эффективности согласно системе RESICT и клинически (осмотр, пальпация). Оценка изменения степени выраженности отека осуществлялась согласно следующим характеристикам:

- уменьшение отека (положительная динамика) – частичная регрессия отека на 30% и более;
- прогрессирование отека (отрицательная динамика) – увеличение отека на 20% и более;
- стабилизация – прочие случаи.

Пациентки, у которых отек полностью отсутствовал после проведенного неoadьювантного лечения, исключались из исследования.

После этого хирургами оценивалась резектабельность процесса, в результате чего пациентам выполнялось либо оперативное вмешательство, либо дистанционная лучевая терапия (с возможным последующим хирургическим лечением). Объем хирургического вмешательства выбирался индивидуально с учетом клинико-анамнестических особенностей пациентки и ее предпочтений.

В случае выполнения операции оценивалась степень патоморфологической регрессии. Оценка степени патоморфологической регрессии производилась по методу Г.А. Лавниковой.

При достижении лекарственного патоморфоза 1-2 степени с целью определения оптимального режима адъювантной терапии проводилось ИГХ-исследование резидуальной опухоли с определением РЭ, РП, HER2, Ki67. Пациенткам, достигшим полной патоморфологической регрессии, адъювантная химиотерапия не проводилась. При выявлении экспрессии РЭ/РП в резидуальной опухоли назначалась адъювантная ГТ тамоксифеном или ингибиторами ароматазы в сочетании или без овариальной супрессии (в зависимости от функции яичников); возможными вариантами адъювантной системной терапии была также ХТ, таргетная терапия, гормонотерапия либо их комбинация.

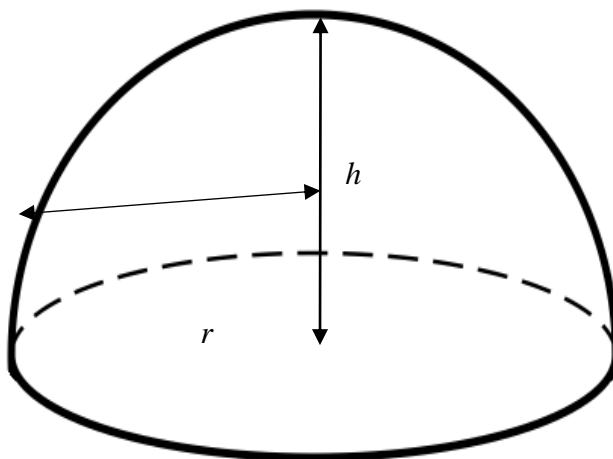
После хирургического вмешательства всем пациенткам проводилась адъювантная ДЛТ в соответствии с первичной распространенностью опухолевого процесса. Допускалось совместное проведение адъювантной ДЛТ и адъювантной лекарственной терапии. Адъювантное лекарственное лечение проводилось в зависимости от иммунофенотипа и степени патоморфоза в опухоли.

Дистанционная лучевая терапия проводилась в двух вариантах: радикальная лучевая терапия с СД 64 Гр (в случае отказа от оперативного вмешательства) или лучевая терапия с СД 50 Гр («индукционная») на молочную железу и зоны регионарного метастазирования с последующим хирургическим лечением. Далее состояние повторно оценивалось хирургами, в случае резектабельности процесса выполнялось хирургическое вмешательство (с оценкой лечебного патоморфоза). По окончании данного вида лечения назначалась адъювантная терапия.

После завершения адъювантной терапии пациентки наблюдались с периодичностью 1 раз в 3 мес. в течение 1-го года, 1 раз в 6 мес. в течение последующих 2-3 лет наблюдения, далее ежегодно. Объем планового визита включал в себя: осмотр молочных желез и послеоперационных рубцов (каждый визит), маммография (1 раз в год), УЗИ послеоперационного рубца, регионарных зон, брюшной полости, показаниям (боли в костях, повышение уровня ЩФ). В случае прогрессирования заболевания пациенты получали лечение в соответствии с клиническими рекомендациями.

## 2.2 Метод расчета степени локального отека

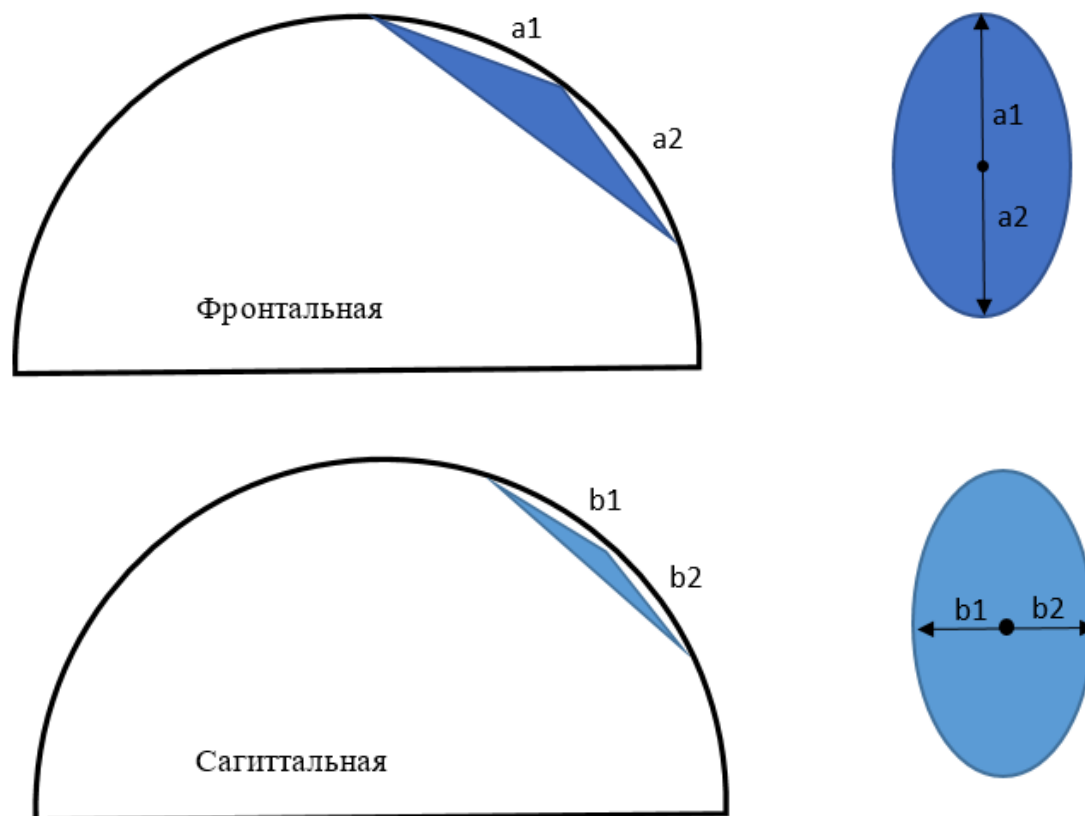
Для оценки изменения степени отека использовался следующий метод. Его концепция заключается в том, что условно молочную железу можно представить в виде половины сферы, площадь которой можно рассчитать по формуле  $S = 2\pi rh$ , где  $r$  – радиус, а  $h$  – высота (Рисунок 1).



**Рисунок 1** - Половина сферы – схема

Поскольку среди всех методов маммография характеризуется наиболее высокой эффективностью в визуализации локального (и в целом диффузного) отека кожи за счет возможности анализа симметричных зон «суммационного» изображения органа, а создаваемая компрессия позволяет нивелировать разницу в форме молочной железы, то это дает возможность стандартизовать расчеты.

Используя изображение в двух проекциях – фронтальной и саггитальной, можно рассчитать процент локального отека. В случае локального отека изображение утолщения кожи можно отграничить отрезком, а к его середине опустить перпендикуляр до пересечения с контуром железы. В том случае, если из данной точки пересечения к концам отрезка достроить две боковые стороны треугольника в каждой из проекций, то площадь локального отека ( $S_1$ ) кожи молочной железы можно представить, как площадь овала (Рисунок 2).



**Рисунок 2** - Локальный отек кожи молочной железы - схема

Тогда площадь локального отека  $S1$  можно рассчитать по следующей формуле:

$$S1 = \frac{(a1 + a2) * (b1 + b2)}{2} * \pi$$

Соответственно, для того чтобы рассчитать процентное соотношение локального поражения (отека) кожи к общей площади поверхности кожи, необходимо использовать следующую формулу:

$$S1(\%) = \frac{S1}{S} * 100\%$$

### 2.3 Методы статистической обработки материала

Статистический анализ полученных результатов проводили на персональном компьютере с использованием программы «SPSS» (v22.0. for

Windows). Непараметрические данные в зависимости от количества наблюдений анализировались с использованием теста  $\chi^2$  или точного критерия Фишера.

Выживаемость рассчитывалась методом Kaplan-Meier, различия оценивались log-rank тестом. Для выявления прогностически значимых для выживаемости факторов использовали одно – и многофакторный регрессионный анализ Cox. Данные указаны со стандартной ошибкой и 95% доверительным интервалом, если не отмечено особо. Различия считались статистически достоверными при  $p < 0,05$ . Значимость различий между средними значениями показателей определяли с помощью U-критерия Манна-Уитни и t-критерия Стьюдента. Для определения связи между изучаемыми признаками проводили непараметрический корреляционный анализ Спирмена. Различия между показателями считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Время до прогрессирования рассчитывалось от даты установки диагноза до даты прогрессирования/смерти либо даты последнего контакта с пациенткой. Продолжительность жизни рассчитывалась от даты установки диагноза до даты последнего контакта/смерти. Для выбывших из-под наблюдения пациентов данный показатель оценивался по дате последнего визита.

#### **2.4 Характеристика больных, включенных в исследование**

В исследование были включены 182 больных первично неоперабельной отечной формой РМЖ. Все больные получали терапию в период с 2010 по 2018 гг. Поскольку единого стандарта лечения данной категории больных нет, то тактика локального лечения у пациентов определялась индивидуально. Больные характеризовались удовлетворительным общим состоянием (не более 1 балла по шкале ECOG). В зависимости от этапности локального лечения все больные были разделены на 3 группы (представлено в таблице 1).

Больные **I группы (НАЛТ + Опер + ЛТ)** получили лечение в объеме неoadьювантной лекарственной терапии, операции и дистанционной лучевой терапии.

Больные **II группы (НАЛТ + РЛТ)** получили неoadьювантную лекарственную и дистанционную лучевую терапию (по радикальной программе).

Больные **III группы (НАЛТ + ИЛТ + Опер)** получили неoadьювантную лекарственную и дистанционную (индукционную) лучевую терапию, операцию.

Сравнительная характеристика больных представлена в таблице 1.

**Таблица 1** – Сравнительная характеристика больных

Характеристика	НАЛТ + Опер + ЛТ	НАЛТ + РЛТ	НАЛТ + ИЛТ + Опер	P1и2	P1и3	P2и3	P общее
Количество больных, n (%):	91 (50%)	41 (22,5%)	50 (27,5%)				
Средний возраст, годы:	57,64 (55,08-60,2)	60,9 (57,1 – 64,7)	57 (53,51 – 60,49)	0,16	0,769	0,136	0,265
Возраст, n:							
До 45 лет	21(23%)	5(12,2%)	9(18%)	0,109	0,315	0,321	0,329
46-55	17(18,7%)	8(19,6%)	14(28%)	0,543	0,144	0,245	0,411
56-65	26(28,6%)	14(34,1%)	17(34%)	0,328	0,314	0,581	0,726
Старше 66	27(29,7%)	14(34,1%)	10(20%)	0,375	0,147	0,1	0,29
общее							0,492
Сторона поражения, n:							
правая	53	22	26	0,38	0,295	0,521	0,717
левая	38	19	24				







## Продолжение таблицы 1

Неoadьювантная терапия n (%):							
ГТ	14(15,4%)	7 (17%)	1 (2%)	0,496	0,01	0,014	0,035
ХТ	) 77 (%)	34 (83%)	49 (98%)				

В исследование были включены больные, возраст которых варьировался от 25 до 87 лет. Средний возраст больных во всех трех группах составил  $58,2 \pm 0,909$  лет (в I группе –  $57,64 \pm 1,29$ , во II группе –  $60,9 \pm 1,88$ , в III группе –  $57 \pm 1,74$ ). Различия среднего возраста недостоверны,  $p = 0,265$ .

В сформированных группах рак левой молочной железы отмечался в 81 случае, правой – в 101 из 182 (44,8% и 55,2% соответственно), достоверных отличий в частоте поражения слева и справа не выявлено ( $p = 0,717$ ). Первично-множественный синхронный рак диагностирован у 1 (1%) пациентки, первично-множественный метакронный рак – у 11 (6%) пациенток.

У 172 (94,5%) пациенток выявлен один опухолевый узел. Мультицентрическая форма роста опухоли была выявлена у 10 (5,5%) пациенток.

При проведении молекулярно-генетического тестирования 43 больным (23,6%), в 8 случаях (4,4%) была выявлена герминально значимая мутация в гене BRCA1, в гене BRCA2 – в 3 случаях (1,6%).

Размеры первичной опухоли варьировали: средний размер составил  $4,535 \pm 0,16$  см (в I группе –  $4,56 \pm 0,23$ , во II группе –  $4,68 \pm 0,34$ , в III группе –  $4,37 \pm 0,29$ ,  $p = 0,782$ ). При поражении слева средний размер опухоли –  $4,104 \pm 0,206$ , при поражении справа средний размер опухоли –  $4,885 \pm 0,240$ , различия достоверны,  $p = 0,017$ .

Чаще всего опухоль локализовалась в верхненаружном квадранте (44% – в I группе, 63,4% – во II группе и 50% – в III группе). По данному признаку все группы сопоставимы, различия недостоверны,  $p = 0,286$ . При локализации

опухоли в центральном квадранте отмечался ее наибольший размер по сравнению с другими квадрантами –  $5,24 \pm 0,56$  см, различия достоверны с  $p=0,005$ .

Состояние регионарных лимфатических узлов до начала лечения, соответствующее N0 выявлено у 9 (4,9%), N1 – 96 (52,7%), N2 – у 8 (4,3%), N3 – у 69 (37,9%) больных (по данным клинического осмотра и УЗИ). Цитологическая верификация проводилась только у 52 больных (28,6%).

Для распределения больных по клиническим стадиям заболевания использована международная классификация TNM, 8-е издание. Было отмечено преобладание пациентов с Шб и Шс стадиями (41% и 38% соответственно). При стадии Ша средний размер опухоли –  $3,591 \pm 0,367$ , при Шб –  $4,263 \pm 0,207$ , при Шс –  $5,076 \pm 0,283$ , различия достоверны,  $p = 0,019$ , что говорит о прямой зависимости между размером опухоли и поражении лимфоузлов.

По гистологическому типу опухоли в большинстве случаев были представлены инвазивным раком неспецифического типа, инвазивный дольковый рак диагностирован всего лишь у 5 из 91 больных в I группе (5,49%), у 1 из 41 в II группе (2,44%), у 2 из 50 в III группе (4%). Имели место опухоли с умеренной (преимущественно) и высокой степенью злокачественности.

Всем больным было проведено ИГХ-исследование, по данным которого гиперэкспрессия трансмембранного белка Her2/neu отсутствовала у 61 (66%) пациентки в I группе, 32 пациенток во II группе (78%), 41 пациентки в III группе (82%). (Рисунок 9) Различия недостоверны,  $p = 0,119$ .

При оценке индекса пролиферации Ki67 средний уровень в I группе составил 51,88%, во II – 44,85%, в III – 45,22% (табл.12). Различия недостоверны,  $p = 0,186$ . В целом, больные с уровнем Ki67  $\leq 20\%$  составляют 17,6% (32 пациента), более 21% - 82,4% (150 пациентов).

Распределение пациенток по молекулярно-биологическому типу представлено следующим образом:

- I группа. Люминальный тип А выявлен у 7 (8%) пациенток, люминальный В Her2/neu негативный подтип – у 25 (27%),

люминальный В Her2/neu позитивный подтип – у 12 (14%), Her2/neu позитивный тип – у 18 (20%), тройной негативный тип – у 29 (31%);

- II группа. Люминальный тип А выявлен у 3 (7%) пациенток, люминальный В Her2/neu негативный подтип – у 24 (58%), люминальный В Her2/neu позитивный подтип – у 4 (10%), Her2/neu позитивный тип – у 6 (15%), тройной негативный тип – у 4 (10%);
- III группа. Люминальный тип А выявлен у 5 (10%) пациенток, люминальный В Her2/neu негативный подтип – у 26 (52%), люминальный В Her2/neu позитивный подтип – у 4 (8%), Her2/neu позитивный тип – у 5 (10%), тройной негативный тип – у 10 (20%).

При оценке достоверности было выявлено достоверное различие по признаку «люминальный В Her2/neu негативный подтип» ( $p = 0,023$ ), наименьшее количество больных (27%) в I группе по сравнению со II (58%) и III (52%) группами, а также преобладание пациентов с тройным негативным подтипом в I группе по сравнению со II (31% против 10%,  $p = 0,004$ ).

Однако по остальным вариантам достоверных различий в распределении не обнаружено. Следовательно, при сравнении выживаемости по подгруппам нужно делать поправку на вариант люминальный В Her2/neu негативный и тройной негативный.

На первом этапе всем пациентам проводилась неoadъювантная лекарственная (гормоно- или химио- или химио-таргетная) терапия. При сравнении частоты применения ГТ: первой группе пациентов она назначалась в 14 из 91 случаев (15,4%), во второй – в 7 (17%), в третьей – в 1 (2%),  $p = 0,035$ . Значит, при сравнении выживаемости по подгруппам, нужно делать поправку на данный критерий.

Неoadъювантная ХТ (в т.ч. в комбинации с таргетной терапией) была проведена 160 больным. Из них 36 получили лечение по схеме FAC, 60 – 4АС + 4 доцетаксел (или 12 паклитаксел), 30 - 4АС+4Д+Н. 37 получили альтернативные варианты ХТ, длительностью от 4 до 12 курсов. Для пациенток, получавших ХТ,

средняя продолжительность лечения в первой групп составила  $5,05 \pm 0,17$  месяцев (среднее число курсов –  $9,35 \pm 0,52$ ), во второй -  $6,69 \pm 0,79$  месяцев (среднее число курсов –  $7,97 \pm 0,53$ ), в третьей –  $6,14 \pm 0,33$  месяцев (среднее число курсов –  $7,86 \pm 0,47$ ). Различия недостоверны,  $p = 0,069$ .

Медиана времени от окончания НАХТ до выполнения ДЛТ/операции составила 36 (12–181) дней, средний срок – 44,5 дня, < 1 мес – 36,1 %, > 1 мес – 63,9%.

Для пациенток с ГТ средняя суммарная длительность неoadъювантного лечения составила  $10,48 \pm 1,87$  мес.

После проведения НАЛТ оценивалось изменение отека кожи, размера опухоли в молочной железе, а также лимфатических узлов.

Расчет изменения степени отека кожи производился с помощью формул, описанных в главе II. Измерение проводились по ММГ-снимкам непосредственно до начала и по окончании лекарственного лечения. Значительных различий в степени выраженности отека выявлено не было. Так, средний процент отека до начала НАЛТ составил 76,3% в I группе, 73,4% - во II группе и 70,1% – в III группе ( $p=0,675$ ). Проведение лекарственного лечения способствовало уменьшению отека у 38 больных (21%), из которых 22 (12,2%) были прооперированы, 16 (8,8%) получили ДЛТ +/-операция. Стабилизация отмечалась у 133 (73%) больных (из них 66 (36,3%) – прооперированы, 67 (36,7%) получили ДЛТ +/-операция). Запрогрессировали 11 больных (6%), из которых 3 (1,6%) все равно прооперировали, остальные (4,4%) получили ДЛТ +/-операция. В результате средний процент отека кожи молочной железы больных, получивших хирургическое лечение перед ДЛТ, составил 62,3%, а у пациентов, получивших ДЛТ после НАЛТ, – 65,2% (60,2% – во II группе и 69,1% – в III группе). Различия недостоверны,  $p = 0,286$ .

В процессе лечения величина опухоли менялась достаточно мало. В среднем размер опухоли уменьшился на  $1,2 \pm 0,12$  см. Различия между группами недостоверны,  $p = 0,146$ . В I группе опухоль уменьшилась у 56 больных (61,5%), стабилизировалась у 25 (27,5%), увеличилась у 10 (11%); во II группе

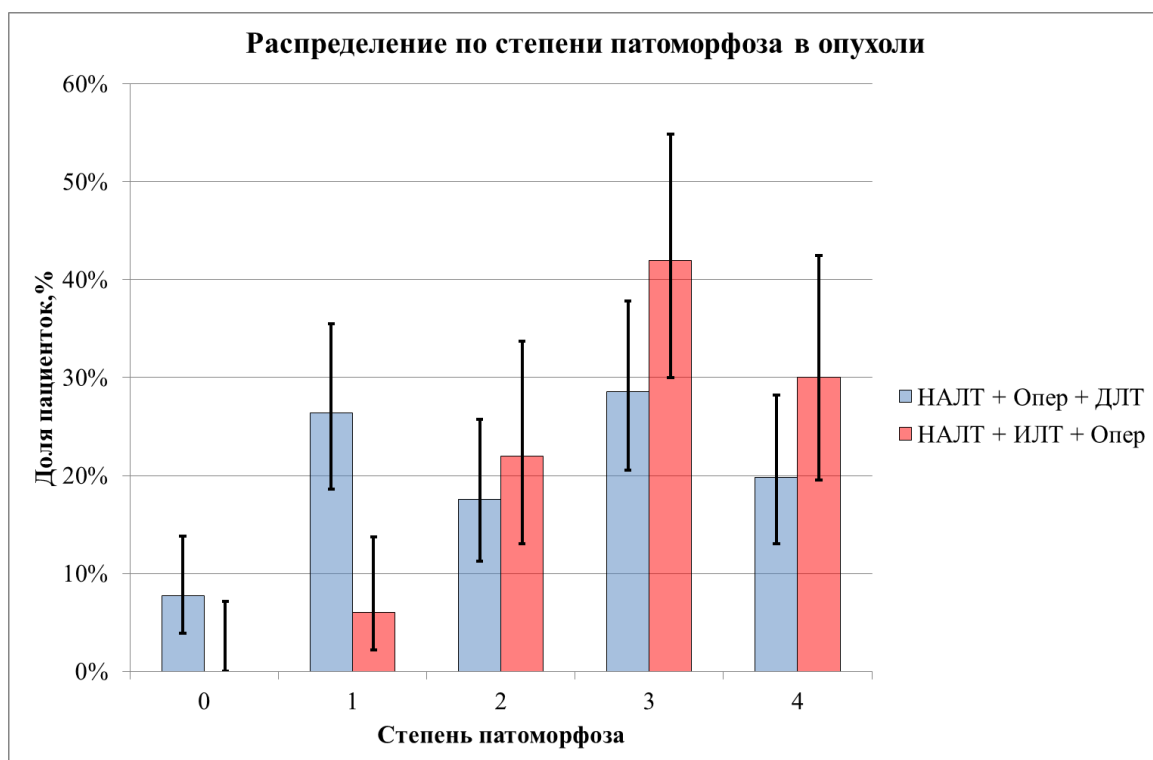
уменьшилась у 19 (58%), стабилизировалась у 14 (28%), увеличилась у 7 (14%); в III группе уменьшилась у 19 (58%), стабилизировалась у 14 (28%), увеличилась у 7 (14%).

Аналогичная ситуация с изменением размера подмышечных и подключичных лимфоузлов. В среднем размер подмышечных лимфоузлов уменьшился незначительно, на  $0,97 \pm 0,07$  см. Различия среднего размера между группами недостоверны,  $p = 0,334$ . Размер подключичных лимфоузлов в среднем уменьшился на  $1,1 \pm 0,1$  см. Различия среднего между группами недостоверны,  $p = 0,702$ . Изменения размеров надключичных лимфоузлов оценить невозможно, поскольку после лечения надключичный лимфоузел остался только у одной пациентки.

Оперативное вмешательство было выполнено 141 (77,5 %) пациентке. Больным первой и третьей групп выполнялось оперативное вмешательство различного объема. В первой группе: радикальная резекция 9 пациентам (10%), радикальная мастэктомия – 77 (85%), радикальная мастэктомия с реконструкцией (во всех случаях – экспандером) 5 (5%). В третьей группе: радикальная мастэктомия – 47 (94%), радикальная мастэктомия с реконструкцией (во всех случаях – экспандером) 3 (6%).

При патоморфологическом исследовании операционного материала оценивалась степень лечебного патоморфоза (по Лавниковой Г.А.) в первичной опухоли и метастатических лимфатических узлах.

Было отмечено, что, как отсутствие лечебного патоморфоза (0 степень), либо 1 степень в первичной опухоли статистически значимо чаще наблюдалось в I группе (18,68% против 2%,  $p = 0,043$  и 7,7% против 12,8%,  $p = 0,016$ , соответственно), что показывает большую эффективность двух методов воздействия (лекарственного и лучевого) на опухоль по сравнению с только лекарственным (Рисунок 3, Таблица 2).



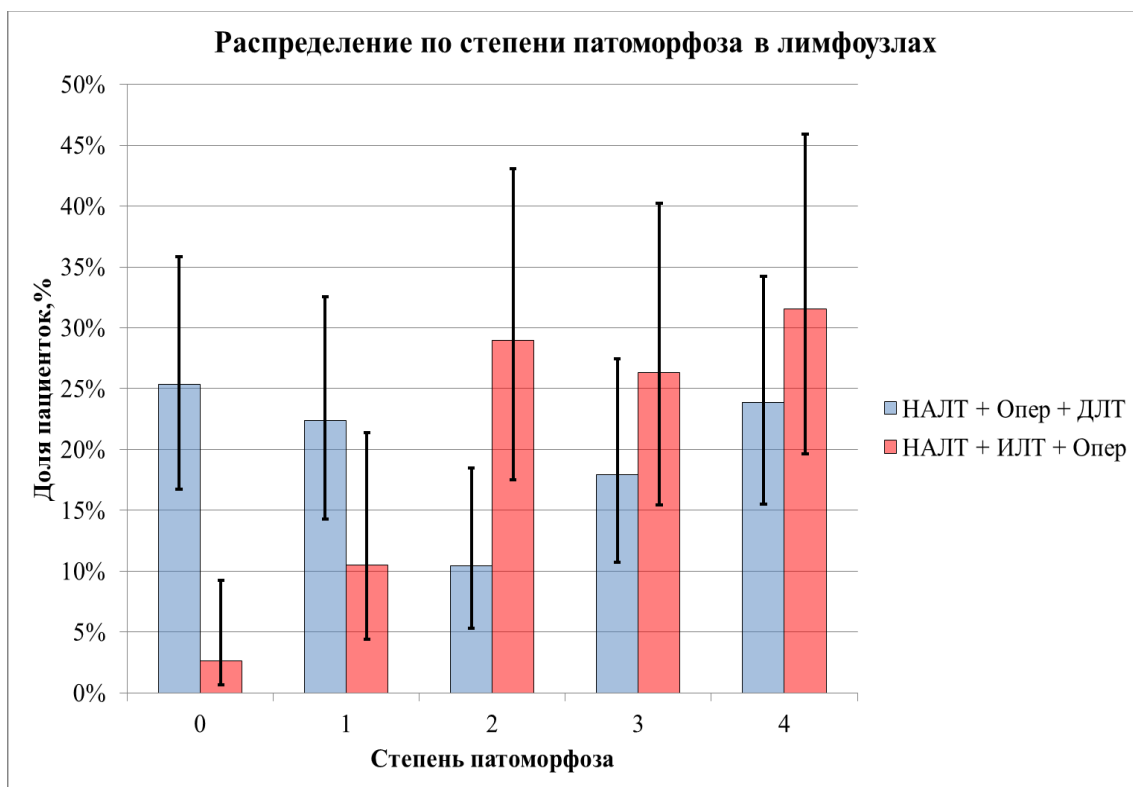
**Рисунок 3** - Распределение пациентов по группам в зависимости от степени лечебного патоморфоза в первичной опухоли

**Таблица 2** – Распределение пациентов по группам в зависимости от степени лечебного патоморфоза в первичной опухоли

Патоморфоз в опухоли	НАЛТ + Опер + ДЛТ		НАЛТ + ИЛТ + Опер		Всего		p
	N	%	n	%	n	%	
0	7	7,7%	0	0%	7	5%	0,05
1	24	26,4%	3	6%	27	19,15%	0,012
2	16	17,6%	11	22%	27	19,15%	0,601
3	26	28,6%	21	42%	47	33,3%	0,259
4	18	19,7%	15	30%	33	23,4%	0,285
Всего	91		50		141		

Аналогичная ситуация наблюдалась и при оценке степени лечебного патоморфоза в лимфатических узлах. 0 степень патоморфоза статически значимо чаще встречалась у пациентов I группы (25,4% против 2,6%,  $p = 0,002$ ), 2 степень

патоморфоза – у пациентов III группы (10,5% против 29%,  $p = 0,017$ ) (Рисунок 4, Таблица 3).



**Рисунок 4** - Распределение пациентов по группам в зависимости от степени лечебного патоморфоза в лимфатических узлах

**Таблица 3** – Распределение пациентов по группам в зависимости от степени лечебного патоморфоза в лимфатических узлах

Патоморфоз в л/узлах	НАЛТ + Опер + ДЛТ		НАЛТ + ИЛТ + Опер		Всего		p
	N	%	n	%	n	%	
0	17	25,37%	1	2,63%	18	17,14%	0,002
1	15	22,39%	4	10,53%	19	18,10%	0,103
2	7	10,45%	11	28,95%	18	17,14%	0,017
3	12	17,91%	10	26,32%	22	20,95%	0,22
4	16	23,88%	12	31,58%	28	26,67%	0,263
нет пораженных л/у	24		12		36		
Всего	91		50		141		



Таким образом, мы оценили возможность сравнения трех групп исследования по их индивидуальным характеристикам (Таблица 1), включающим в себя возраст, стадию заболевания, гистологические и иммуногистохимические характеристики опухоли и пр., и пришли к выводу, что в целом группы сопоставимы друг с другом (за исключением двух параметров, на которые в дальнейшем будет сделана поправка при расчете выживаемости).

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1 Отдаленные результаты лечения (по трем группам)

В ходе нашего исследования в качестве критериев для определения оптимальной тактики лечения у больных раком молочной железы с отеком кожи были выбраны показатели общей, безрецидивной выживаемости, а также уровень показателей локорегионарного контроля и отдаленного метастазирования.

Общая выживаемость определялась длительностью наблюдения от даты начала лекарственного лечения до смерти пациентки/даты последнего обращения. Выживаемость высчитывалась по состоянию на апрель 2021г. Безрецидивная выживаемость/ уровень локорегионарного контроля и отдаленного метастазирования – с даты начала лекарственного лечения и возникновения рецидива и/или метастаза. При расчете риска развития локальных рецидивов учитывались только локальные/ локорегионарные/ регионарные рецидивы, т.е. не учитывались смерти от других причин (умершие в этом случае цензурировались) и смерти от прогрессирования без локальных рецидивов. Случаи смертей от других причин и от прогрессирования без локальных рецидивов цензурировались по длительности наблюдения до смерти. В связи с этим выживаемость без локорегионарного рецидива выше общей выживаемости.

#### 3.1.1 Общая выживаемость

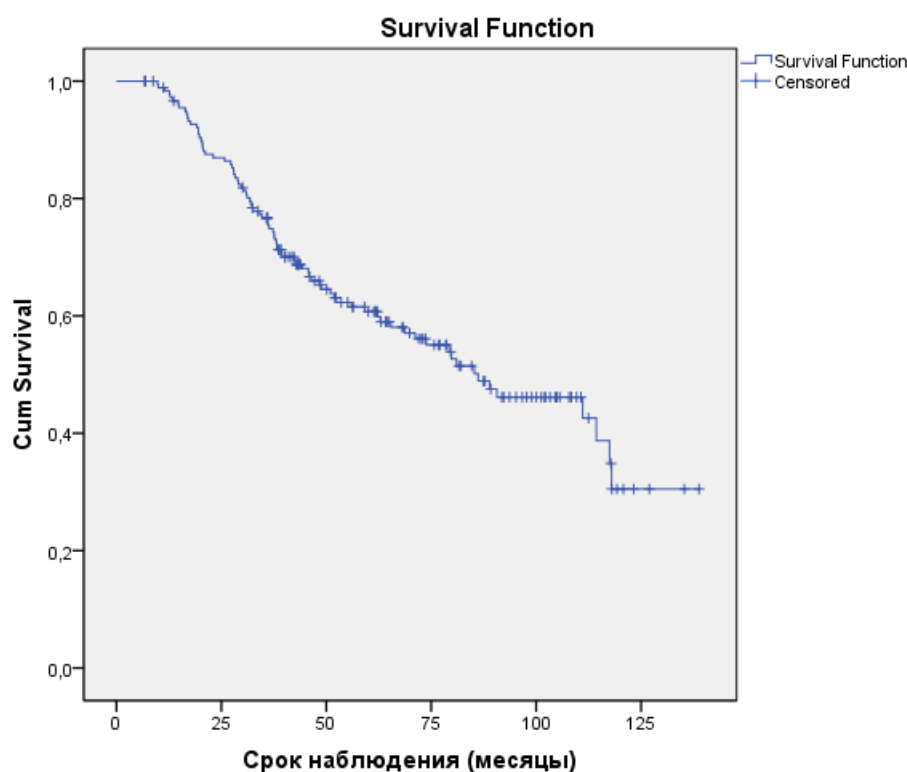
При среднем времени наблюдения  $56,75 \pm 2,39$  месяцев (от 7 до 139 месяцев), медиане наблюдения 48,56 месяцев (ДИ 95% 43,2 до 56,32 месяцев): 100 из 182 (55,0%) больных живы (53 из 91 (58%) в I группе, 23 из 41 (56%) во II группе, 26 из 50 (52%) в III группе), в том числе 84/182 (46%) без признаков прогрессирования.

Показатель 3-летней ОВ всех пациентов составил 76,7%, показатель 5-летней ОВ – 60,7%, 10-летней – 30,5% (Таблица 4).

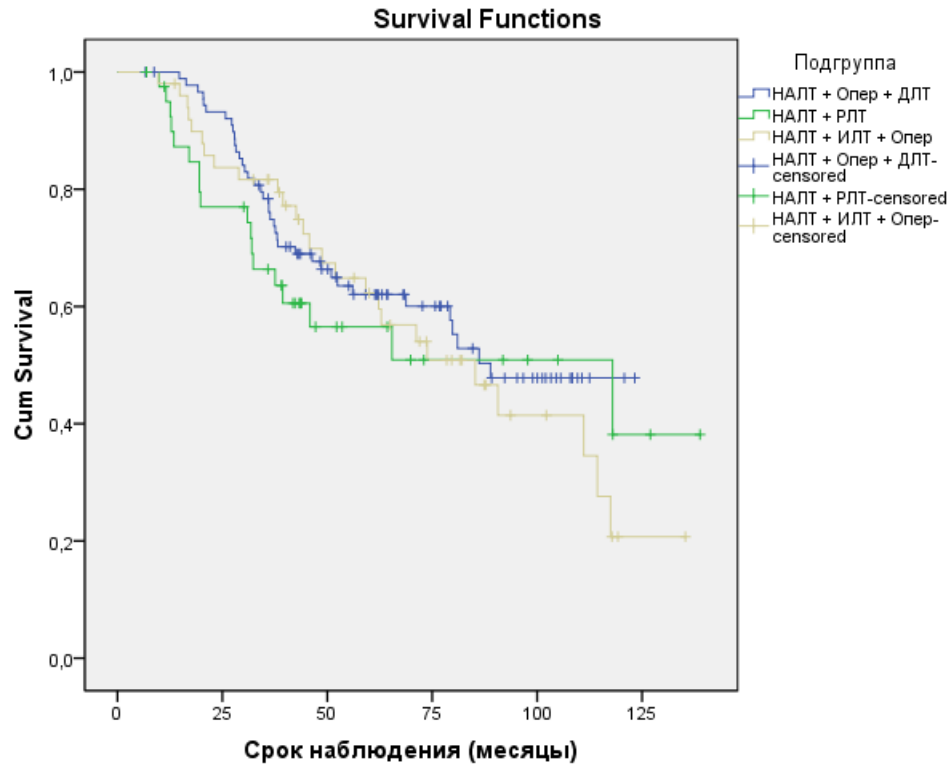
**Таблица 4** – Общая выживаемость всех пациентов по срокам наблюдения

Срок наблюдения, годы	Общая выживаемость	95%-ный ДИ	
		от	до
3	76,7%±3,2%	70,41%	82,92%
5	60,7%±3,9%	53,13%	68,31%
10	30,5%±7,1%	16,52%	44,47%

Кривая ОВ всех пациентов представлены на рисунке 5. Медиана общей выживаемости –  $86,17 \pm 13,52$  (ДИ 95%: 59,67 – 112,67).

**Рисунок 5** - Кривая общей выживаемости по Каплан-Майер всех пациентов

В целом, при анализе показателей ОВ в зависимости от этапности (Рисунок б) локальных методов лечения статистически значимые различия не получены (при попарном сравнении р I и II группы = 0,387, р I и III группы = 0,569, р II и III группы = 0,873).



**Рисунок 6** - Кривые общей выживаемости по Каплан-Майер с делением пациентов по группам

У больных I группы 3-летняя ОВ составила 78,4%, 5 – летняя – 62,0%, 10-летняя – 47,8%, II группы – 66,4%, 56,5% и 38,2%, III группы – 81,7%, 62,3% и 20,7%, соответственно (Таблица 5).

**Таблица 5** – ОВ по срокам наблюдения с делением пациентов по группам

Срок наблюдения, годы	НАЛТ+Опер+ЛТ			НАЛТ+ ЛТ			НАЛТ +ЛТ+Опер		
	ОВ	95%-ный ДИ		ОВ	95%-ный ДИ		ОВ	95%-ный ДИ	
		от	до		от	до		от	до
3	78,4%	69,8%	87%	66,4%	51,4%	81,3%	81,7%	70,8%	92,5%
5	62,0%	51,6%	72,5%	56,5%	40%	73%	62,3%	47,9%	76,7%
10	47,8%	34,9%	60,7%	38,2%	12,6%	63,7%	20,7%	2%	39,4 %

При анализе статистически значимых различий в зависимости от длительности наблюдения было выявлено некоторое преимущество только при 10-летнем периоде наблюдения пациентов I группы по сравнению с III ( $p=0,017$ ), а также отмечалась тенденция при сравнении I и II группы ( $p=0,081$ ) (Таблица 6). Однако нужно учесть, что при проведении массовых сравнений и  $p=0,05$ , отдельные формально достоверные различия могут быть ложно-положительными.

**Таблица 6** – Анализ статистически значимых различий ( $p$ ) в ОВ по срокам наблюдения с делением пациентов по группам

Срок наблюдения, годы	$p$ I и II группы	$p$ I и III группы	$p$ II и III группы
3	0,109	0,402	0,076
5	0,236	0,506	0,227
10	0,081	0,017	0,499
$P$ общее	0,387	0,569	0,873

С целью выявления факторов, обладающих предсказывающими свойствами в отношении улучшения показателей ОВ, нами был проанализированы различные характеристики: возраст, гистологический тип и степень злокачественности, иммуногистохимический статус-молекулярный подтип опухоли, длительность НАЛТ, количество курсов лечения, патоморфоз в опухоли и лимфатических узлах, количество пораженных лимфоузлов, срок между окончанием НАЛТ и началом ДЛТ/датой оперативного вмешательства, срок между окончанием ДЛТ и датой оперативного вмешательства, срок между датой оперативного вмешательства и началом ДЛТ и пр. Результаты представлены в таблице 7.

**Таблица 7** – Результаты однофакторного анализа предикторов, влияющих на ОВ

Показатель	$p$
Возраст	0,034
Сторона поражения	0,34
Локализация опухоли	0,932

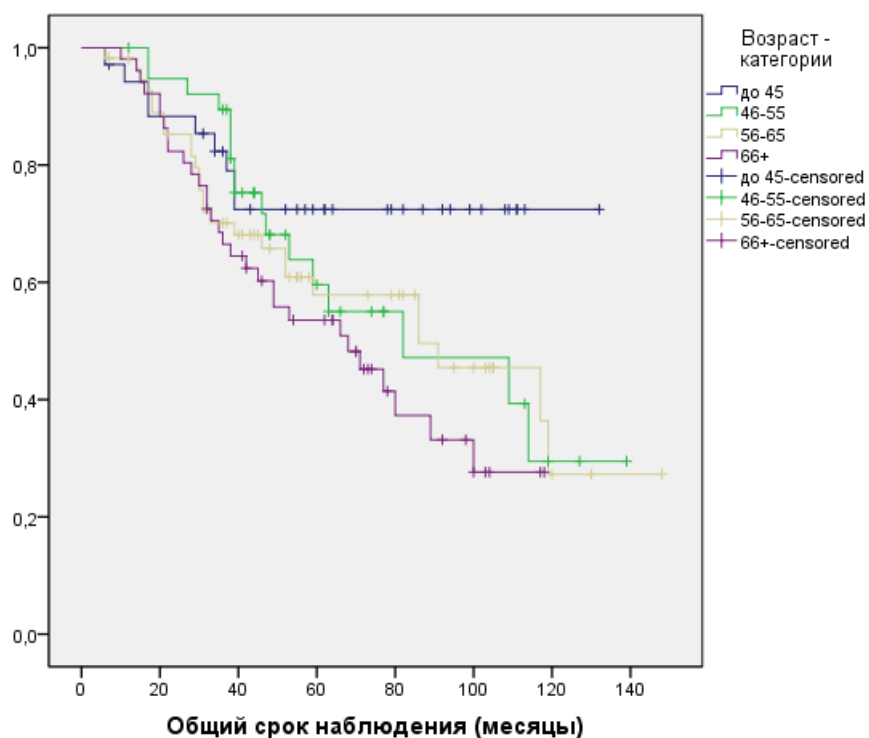
Стадия заболевания	0,476
Размер опухоли (по данным ММГ/УЗИ)	0,174
Распространение отека	0,074
Распространение отека (в процентах)	0,358
Статус поражения регионарных лимфоузлов	0,389
Размер аксиллярных лимфоузлов (до лечения)	0,331
Размер подключичных лимфоузлов (до лечения)	0,632
Размер надключичных лимфоузлов (до лечения)	0,538
Гистологическая форма	0,7
Степень злокачественности	0,285
РЭ	0,319
РП	0,841
HER2neu	0,467
Ki67	0,381
иммунофенотип	0,302
I этап лекарственного лечения (ГТ или ХТ)	0,561
Количество курсов ХТ	0,115
Длительность лекарственной терапии	0,186
Изменение отека после проведения лекарственной терапии (клинический эффект)	0,183
Изменение отека после проведения лекарственной терапии (в процентах)	0,254
Изменение размера опухоли после проведения лекарственной терапии (клинический эффект)	0,791
Размер опухоли после проведения лекарственной терапии	0,19
Изменение размера подмышечных лимфоузлов после проведения лекарственной терапии (клинический эффект)	0,607
Размер подмышечных лимфоузлов после проведения лекарственной терапии	0,417
Изменение размера подключичных лимфоузлов после проведения лекарственной терапии (клинический эффект)	0,95
Размер подключичных лимфоузлов после проведения лекарственной терапии	0,316

## Продолжение таблицы 7

Изменение размера надключичных лимфоузлов после проведения лекарственной терапии (клинический эффект)	0,825
Размер надключичных лимфоузлов после проведения лекарственной терапии	0,4
Сроки между окончанием лекарственной терапией и проведением операции / началом ДЛТ	0,221
Тип операции	0,692
Размер опухоли (определяемый при патоморфологическом исследовании)	0,36
Степень патоморфоза в опухоли	0,09
Количество пораженных лимфоузлов	0,021
pN	0,99
Степень патоморфоза в лимфатических узлах	0,05
Гистологическая форма (при патоморфологическом исследовании)	0,096
Степень злокачественности (при патоморфологическом исследовании)	0,203
РЭ (при патоморфологическом исследовании)	0,084
РП (при патоморфологическом исследовании)	0,08
HER2neu (при патоморфологическом исследовании)	0,599
Ki67 (при патоморфологическом исследовании)	0,244
Адьювантная терапия	0,23
Сроки между окончанием ДЛТ и операцией/ операцией и началом ДЛТ	0,071

Согласно результатам проведенного однофакторного анализа, статистически значимо ассоциировавшимися с улучшением показателей ОВ оказались возраст пациентов ( $p = 0,034$ ), степень лечебного патоморфоза в лимфатических узлах ( $p = 0,049$ ), а также количество пораженных лимфоузлов ( $p = 0,021$ ).

Неожиданно, в нашем исследовании ОВ оказалась достоверно лучше у пациенток в возрасте до 45 лет (Рисунок 7).



**Рисунок 7** - Кривые общей выживаемости по Каплан-Майер в зависимости от возраста

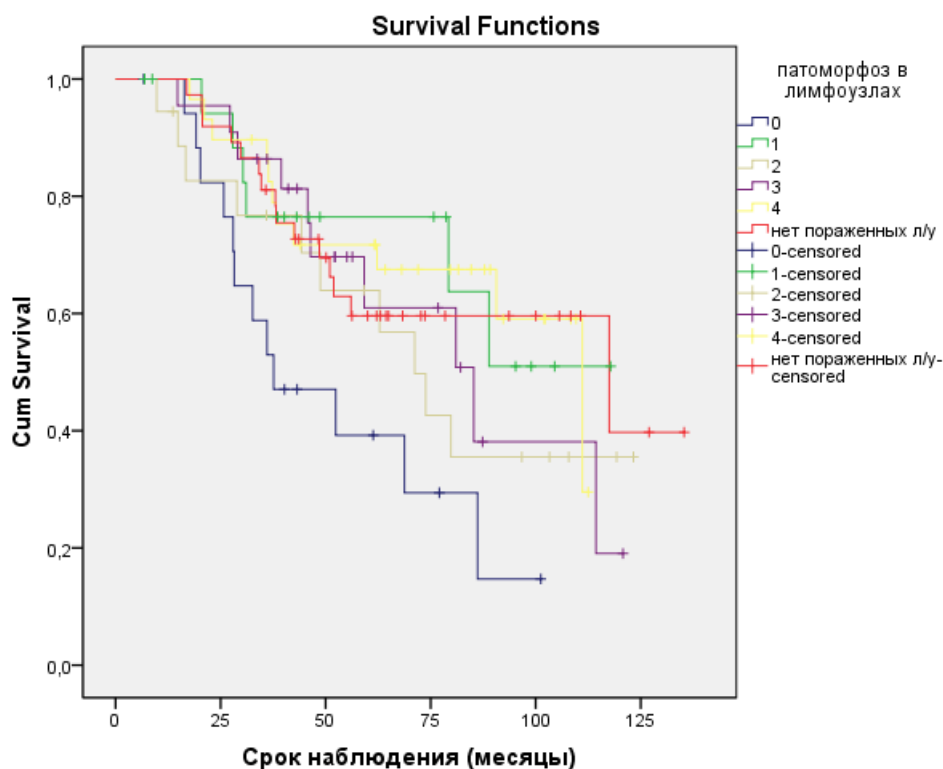
При попарном сравнении (Таблица 8) достоверное преимущество у пациенток до 45 лет по сравнению с группой старше 66 составило  $p = 0,01$ .

**Таблица 8** – Сравнение достоверности различий ОВ в зависимости от возрастных категорий при попарном сравнении

Возрастная группа	Возрастная группа	p
<45	46-55	0,205
<45	56-65	0,064
<45	66+	0,01
46-55	56-65	0,64
46-55	66+	0,231
56-65	66+	0,366

График зависимости ОВ от степени лечебного патоморфоза в лимфоузлах представлен на рисунке 8.





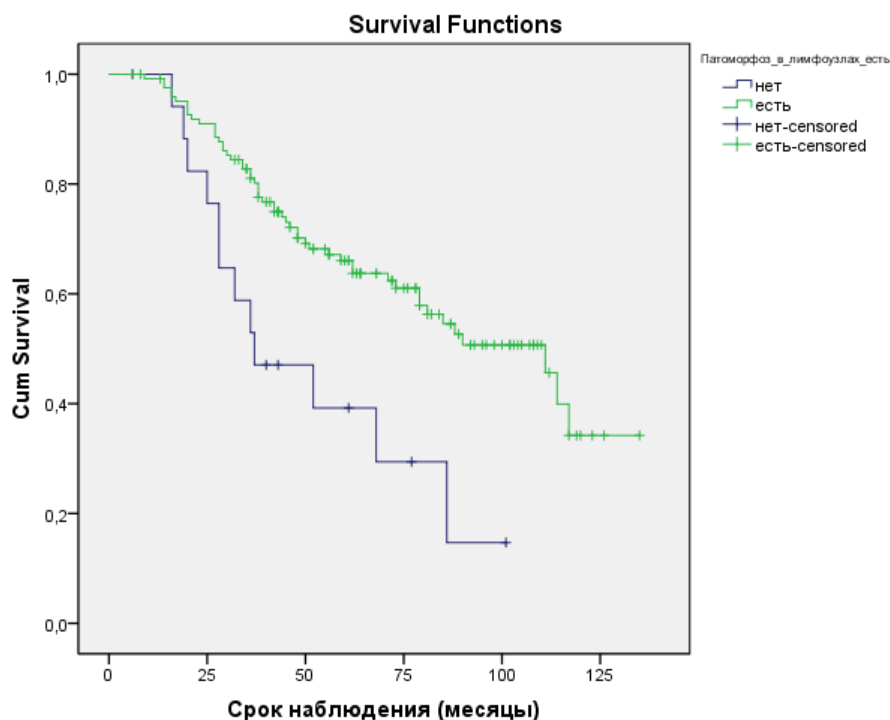
**Рисунок 8** - Кривые общей выживаемости по Каплан-Майер в зависимости от степени лечебного патоморфоза в лимфатических узлах

При попарном сравнении оказалось, что пациенты с 4 степенью лечебного патоморфоза по сравнению с нулевой имеют гораздо лучшие показатели ОВ,  $p=0,01$  (Таблица 9).

**Таблица 9** – Сравнение достоверности различий ОВ в зависимости от степени лечебного патоморфоза в лимфатических узлах

Патоморфоз в лимфоузлах	Патоморфоз в лимфоузлах	p
0	1	0,052
0	2	0,211
0	3	0,06
0	4	0,01
1	2	0,309
1	3	0,489
1	4	0,996
2	3	0,757
2	4	0,27
3	4	0,607

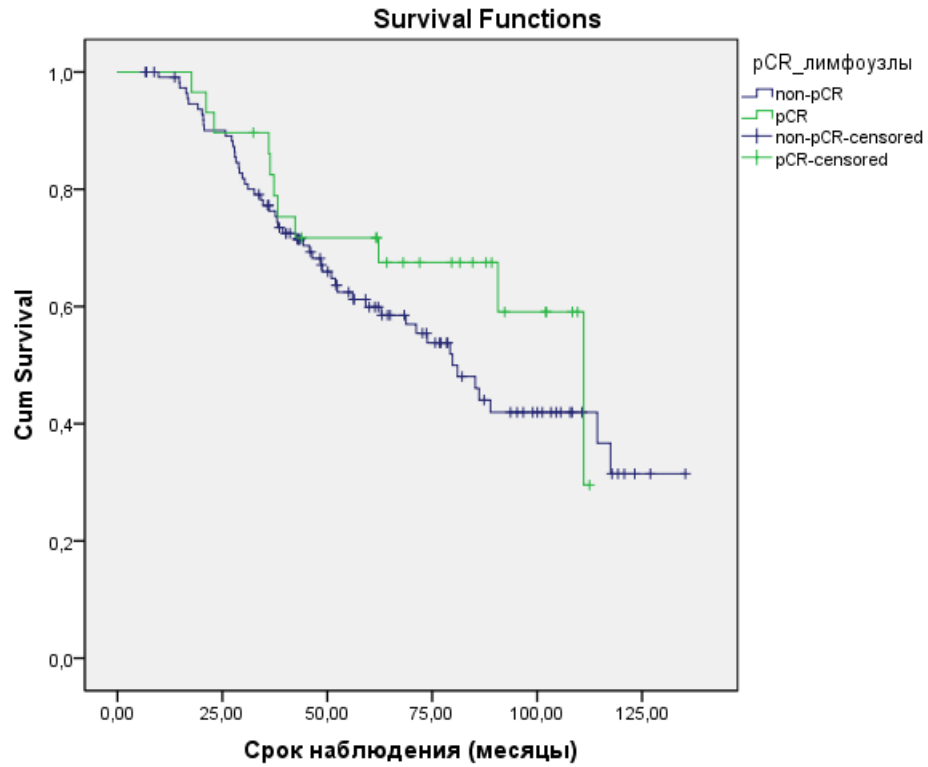
Если объединить пациентов, у которых отмечалась любая степень лечебного патоморфоза и сравнить их показатели с показателями пациентов с его отсутствием, то уровень ОВ оказался также достоверно выше в первой группе,  $p = 0,009$  (Рисунок 9).



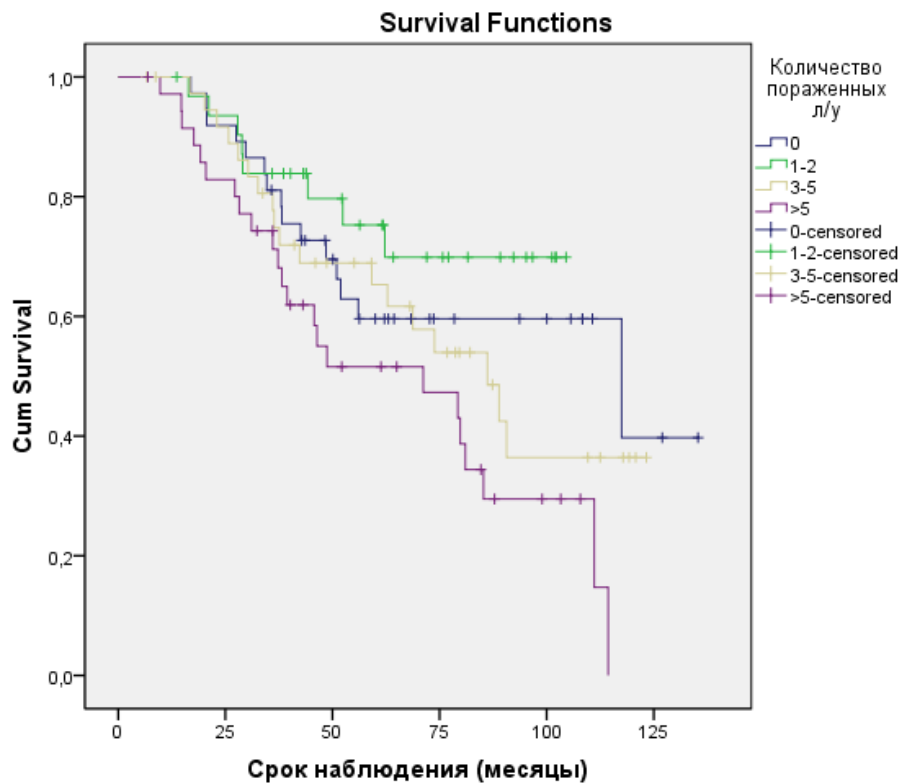
**Рисунок 9** - Кривые общей выживаемости по Каплан-Майер в зависимости от наличия любой степени лечебного патоморфоза и его отсутствия в лимфатических узлах

Однако выявленная закономерность не проявляется в случае, если сравнить показатели пациентов с полным патоморфологическим ответом (pCR) и всех остальных, не достигших pCR (non-pCR),  $p = 0,251$  (Рисунок 10).

Анализ влияния количества пораженных лимфоузлов продемонстрировал, что поражение большого количества лимфоузлов является неблагоприятным фактором прогноза (Рисунок 11).



**Рисунок 10** - Кривые общей выживаемости по Каплан-Майер в зависимости от достижения pCR и non-pCR в опухоли



**Рисунок 11** - Кривые общей выживаемости по Каплан-Майер в зависимости от количества пораженных лимфоузлов

При попарном сравнении из таблицы следует, что поражение более 5 лимфатических узлов коррелировало с ухудшением показателей общей выживаемости,  $p=0,032$  (Таблица 10).

**Таблица 10** – Сравнение достоверности различий ОВ в зависимости от количества пораженных лимфоузлов

Кол-во пораженных л/у	Кол-во пораженных л/у	p
0	1-2	0,348
0	3-5	0,576
0	>5	0,032
1-2	3-5	0,105
1-2	>5	0,012
3-5	>5	0,126

В нашем исследовании был также проведен многофакторный регрессионный анализ, продемонстрировавший достоверную связь с ОВ количества пораженных лимфоузлов ( $p=0,012$ ) и возраста (0,011).

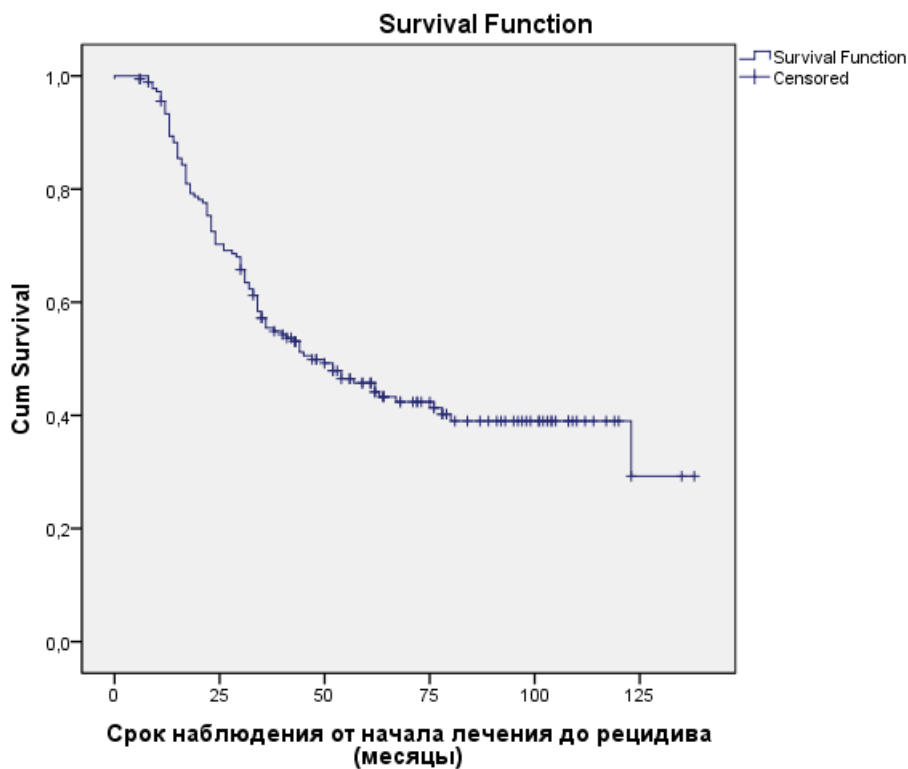
Таким образом, нами не выявлено достоверных различий в общей выживаемости между группами пациентов, однако при длительном периоде наблюдения отмечались статистически значимые преимущества в группе с последовательным проведением НАЛТ, операции и ДЛТ (тримодальный подход). К факторам риска можно отнести возраст пациентов, степень лечебного патоморфоза в лимфатических узлах, количество пораженных лимфоузлов.

### 3.1.2 Безрецидивная выживаемость

При оценке безрецидивной выживаемости среднее время наблюдения пациентов составило  $48,46 \pm 2,43$  месяцев (от 2 до 138 месяцев). В течение 3 лет наблюдения уровень БВ оказался 64,5%, 5 лет – 53,3%, 10 лет – 47% (Таблица 11). Медиана БРВ составила  $47 \pm 8,7$  месяцев (ДИ 95% 29,95 – 64,05 месяцев). Кривая выживаемости по Каплан-Майер всех пациентов представлена на рисунке 12.

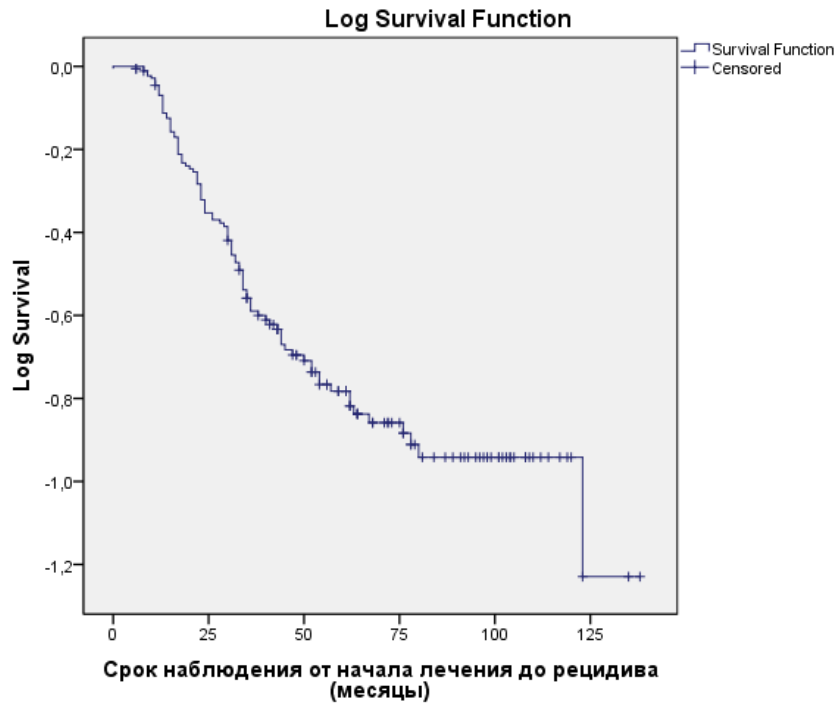
**Таблица 11** – Безрецидивная выживаемость всех пациентов по длительности наблюдения

Срок наблюдения, годы	Безрецидивная выживаемость	95%-ный ДИ	
		от	до
3	64,5%	49,9%	76,2%
5	53,3%	38,2%	64,4%
10	47%	31%	58,7%



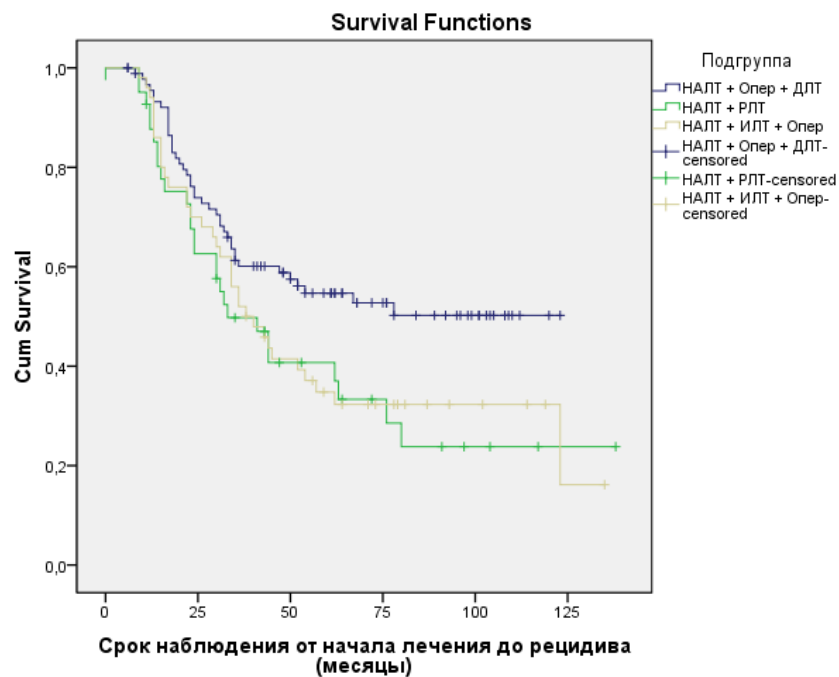
**Рисунок 12** - Кривая безрецидивной выживаемости по Каплан-Майер всех пациентов

При анализе логарифма кривой БВ по Каплан-Майер очевидно, что увеличение длительности безрецидивного периода снижает риск наступления рецидива или смерти в следующую единицу времени, так как логарифм падает медленнее линейной функции (Рисунок 13). Следовательно, при увеличении периода наблюдения, риск возникновения рецидива снижается.



**Рисунок 13** - Логарифм безрецидивной выживаемости всех пациентов по Каплан-Майер

В ходе нашего исследования мы также провели сравнительный анализ результатов безрецидивной выживаемости с разделением пациентов по группам с оценкой достоверности различий (Рисунок 14).



**Рисунок 14** - Кривая безрецидивной выживаемости по Каплан-Майер с делением по группам

Оказалось, что пациенты, которым на I этапе локального лечения выполнялись операции перед ДЛТ достоверно имели преимущества по сравнению с остальными: при попарном сравнении р I и II группы = 0,028, р I и III группы = 0,049, р II и III группы = 0,75 (Таблица 12).

Однако при более подробном анализе было выявлено, что достоверные различия получены только при 5-летнем периоде наблюдения: 54,7% в I группе против 40,7% во II группе (р = 0,032). При этом при 10-летнем периоде наблюдения отмечалась тенденция к увеличению показателей (р=0,06) – 50,2% против 23,8% (Таблица 13). Анализ показателей БВ между II и III группами не показал статистически значимых различий между группами сравнений (Таблица 12).

**Таблица 12** – БРВ по срокам наблюдения с делением пациентов по группам

Срок наблюдения, годы	р I и II группы	р I и III группы	р II и III группы
3	0,181	0,421	0,32
5	0,032	0,304	0,084
10	0,06	0,387	0,151
Р общее	0,028	0,049	0,75

**Таблица 13** – Анализ статистически значимых различий в БРВ по срокам наблюдения с делением пациентов по группам

Группа	НАЛТ + Опер + ДЛТ			НАЛТ + РЛТ			НАЛТ + ИЛТ + Опер		
	Срок наблюдения, годы	95%-ный ДИ		БРВ	95%-ный ДИ		БРВ	95%-ный ДИ	
		от	до		от	до		от	до
3	60,1 %	49,9 %	70,4 %	49,8 %	34,2 %	65,4 %	56,0 %	42,2 %	69,8 %
5	54,7 %	44,1 %	65,3 %	40,7 %	24,9 %	56,5 %	34,8 %	21,3 %	48,3 %
10	50,2 %	38,8 %	61,7 %	23,8 %	7,9 %	39,7 %	32,3 %	19% %	45,7 %

В однофакторном анализе был также проведен поиск предикторов, влияющих на показатели БРВ (Таблица 14).

**Таблица 14** – Результаты однофакторного анализа предикторов, влияющих на БРВ.

Показатель	p
Возраст	0,194
Сторона поражения	0,206
Локализация опухоли	0,614
Стадия заболевания	0,217
Размер опухоли (по данным ММГ/УЗИ)	0,344
Распространение отека	0,083
Распространение отека (в процентах)	0,492
Статус поражения регионарных лимфоузлов	0,164
Размер аксиллярных лимфоузлов (до лечения)	0,25
Размер подключичных лимфоузлов (до лечения)	0,633
Размер надключичных лимфоузлов (до лечения)	0,147
Гистологическая форма	0,425
Степень злокачественности	0,38
РЭ	0,606
РП	0,904
HER2neu	0,408
Ki67	0,495
иммунофенотип	0,658
I этап лекарственного лечения (ГТ или ХТ)	0,944
Количество курсов ХТ	0,128
Длительность лекарственной терапии	0,279
Изменение отека после проведения лекарственной терапии (клинический эффект)	0,05
Изменение размера опухоли после проведения лекарственной терапии (клинический эффект)	0,768
Размер опухоли после проведения лекарственной терапии	0,178
Изменение размера подмышечных лимфоузлов после проведения лекарственной терапии (клинический эффект)	0,607

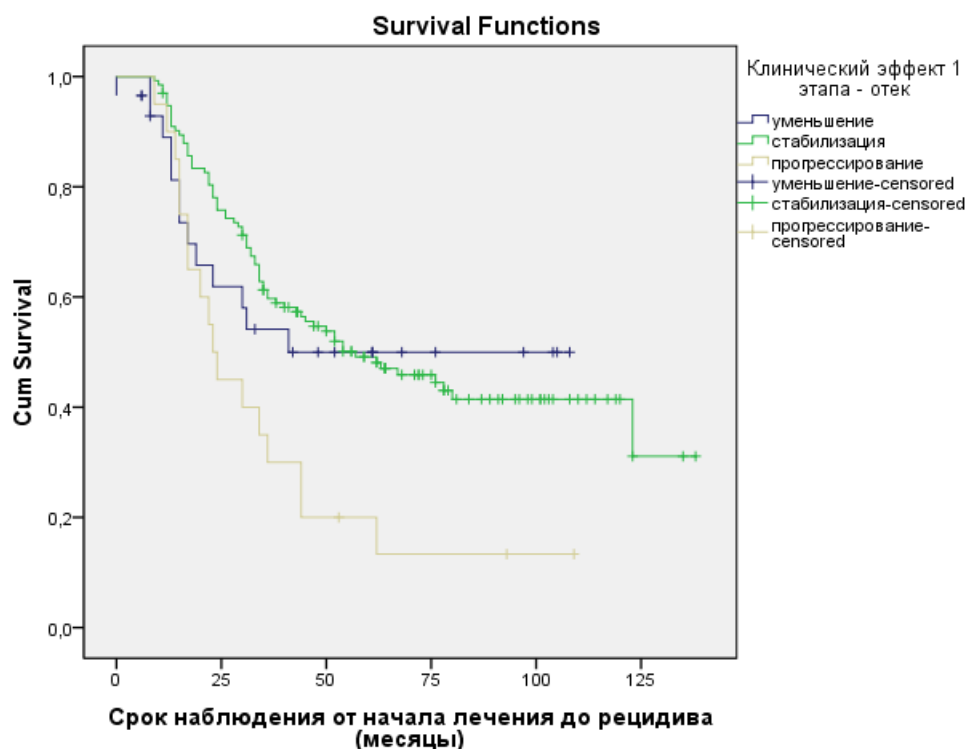


Размер подмышечных лимфоузлов после проведения лекарственной терапии	0,709
Изменение размера подключичных лимфоузлов после проведения лекарственной терапии (клинический эффект)	0,609
Размер подключичных лимфоузлов после проведения лекарственной терапии	0,683
Изменение размера надключичных лимфоузлов после проведения лекарственной терапии (клинический эффект)	0,486
Размер надключичных лимфоузлов после проведения лекарственной терапии	0,149
Сроки между окончанием лекарственной терапией и проведением операции / началом ДЛТ	0,028
Тип операции	0,335
Размер опухоли (определяемый при патоморфологическом исследовании)	0,079
Степень патоморфоза в опухоли	0,013
Количество пораженных лимфоузлов	0,01
pN	0,039
Степень патоморфоза в лимфатических узлах	0,014
Гистологическая форма (при патоморфологическом исследовании)	0,105
Степень злокачественности (при патоморфологическом исследовании)	0,296
РЭ (при патоморфологическом исследовании)	0,555
РП (при патоморфологическом исследовании)	0,121
HER2neu (при патоморфологическом исследовании)	0,641
Ki67 (при патоморфологическом исследовании)	0,459
Адьювантная терапия	0,423
Сроки между окончанием ДЛТ и операцией/ операцией и началом ДЛТ	0,866

При проведении однофакторного анализа оказалось, что пациенты с прогрессированием отека кожи молочной железы ( $p = 0,045$ ), с длительным периодом между НАЛТ и началом локальной терапии (более 9 недель,  $p=0,028$ ), а

также с большим количеством пораженных лимфатических узлов ( $p=0,01$ ), отсутствием лечебного патоморфоза в опухоли ( $p=0,013$ ) и лимфатических узлах ( $p=0,014$ ) имеют худшие показатели БРВ (Рисунок 15).

На рисунке 15 видно, что прогрессирование отека способствует ухудшению показателей БВ.



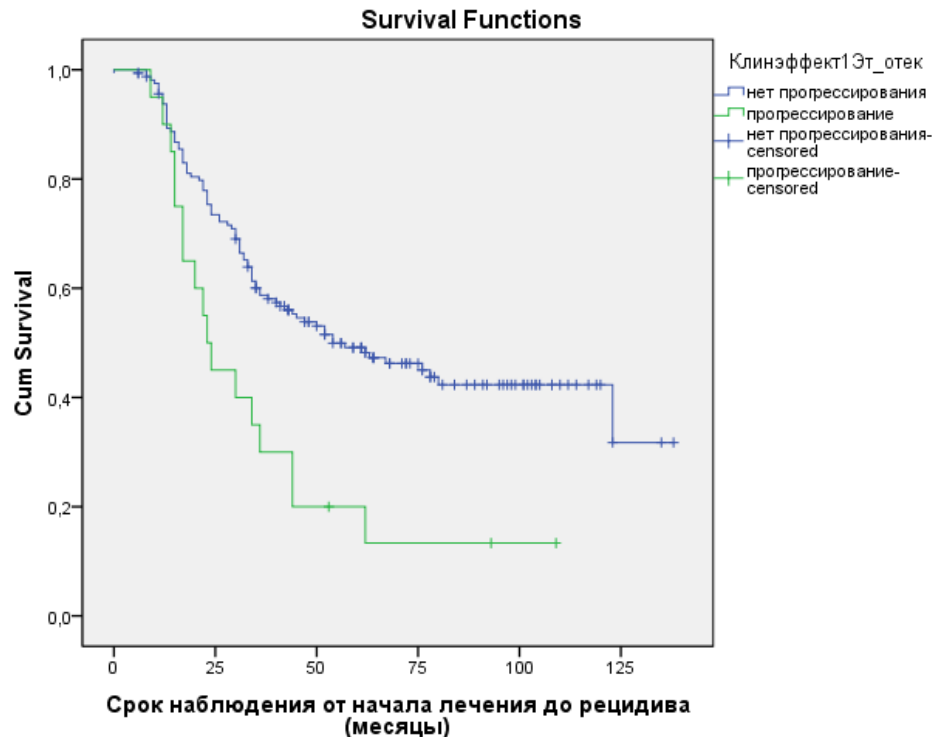
**Рисунок 15** - Кривые безрецидивной выживаемости по Каплан-Майер в зависимости от динамики изменения отека после НАЛТ

Однако при попарном сравнении достоверные различия не сохраняются (Таблица 15).

**Таблица 15** – Сравнение показателей изменения отека после проведения лекарственной терапии (клинический эффект)

Эффект	Эффект	p
уменьшение	стабилизация	0,091
положительный	прогрессирование	0,129
стабилизация	прогрессирование	0,377

В то же время, сравнение показателей БРВ пациенток с прогрессированием отека с показателями всех остальных демонстрирует достоверную разницу с  $p = 0,005$  (Рисунок 16).



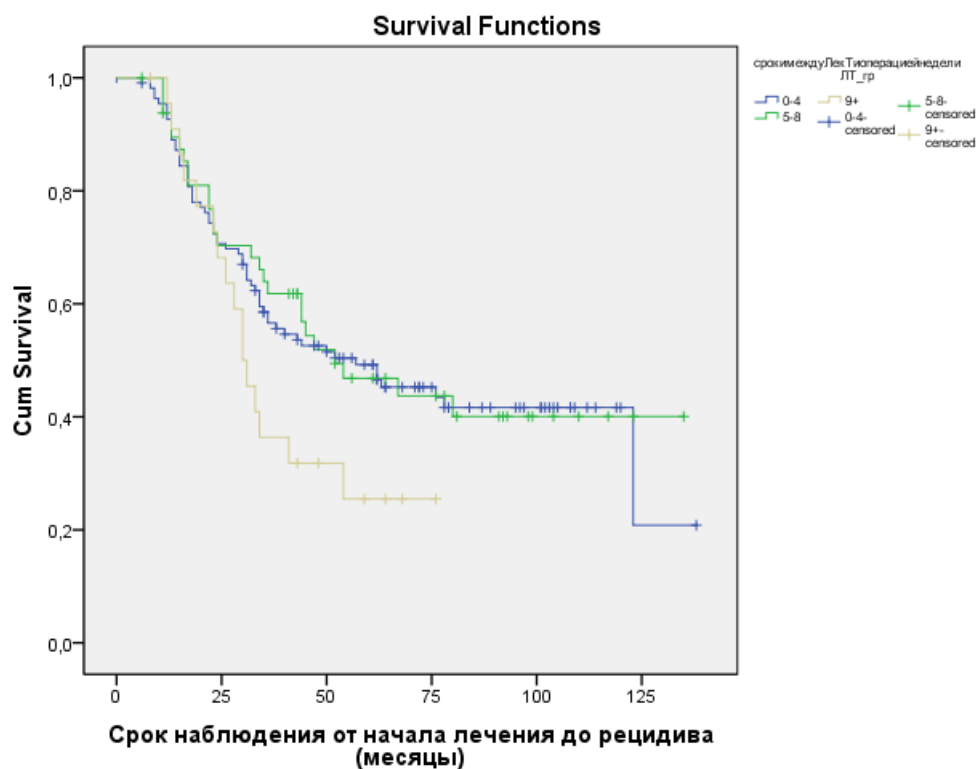
**Рисунок 16** - Кривые безрецидивной выживаемости по Каплан-Майер в зависимости от прогрессирования отека после НАЛТ

Также нами изучено влияние временного промежутка от окончания НАЛТ до начала локального лечения (Рисунок 17). При сравнении сроков до 4 недель, от 4 до 8 и больше 9, оказалось, что более длительный перерыв приводит к ухудшению показателей БРВ.

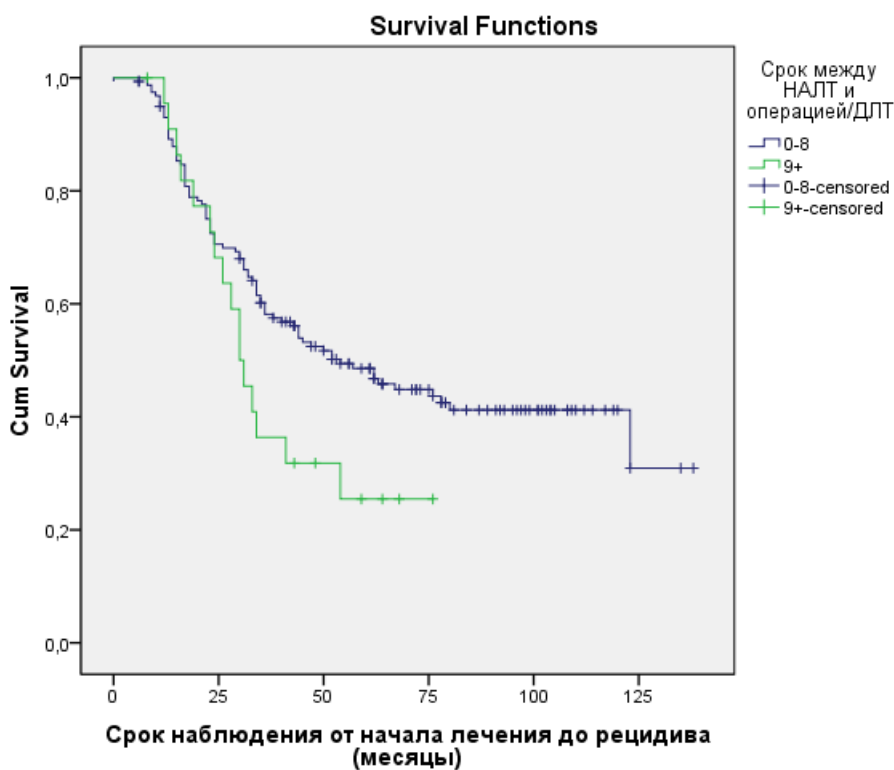
При попарном сравнении:

- различия между группами 0-4 и 5-8 недостоверны,  $p=0,8$
- различия между группами 0-4 и 9+ недостоверны,  $p=0,109$
- различия между группами 5-8 и 9+ недостоверны,  $p=0,101$

При объединении первых двух групп против третьей, различия также недостоверны, хотя и отмечается тенденция,  $p = 0,087$  (Рисунок 18).

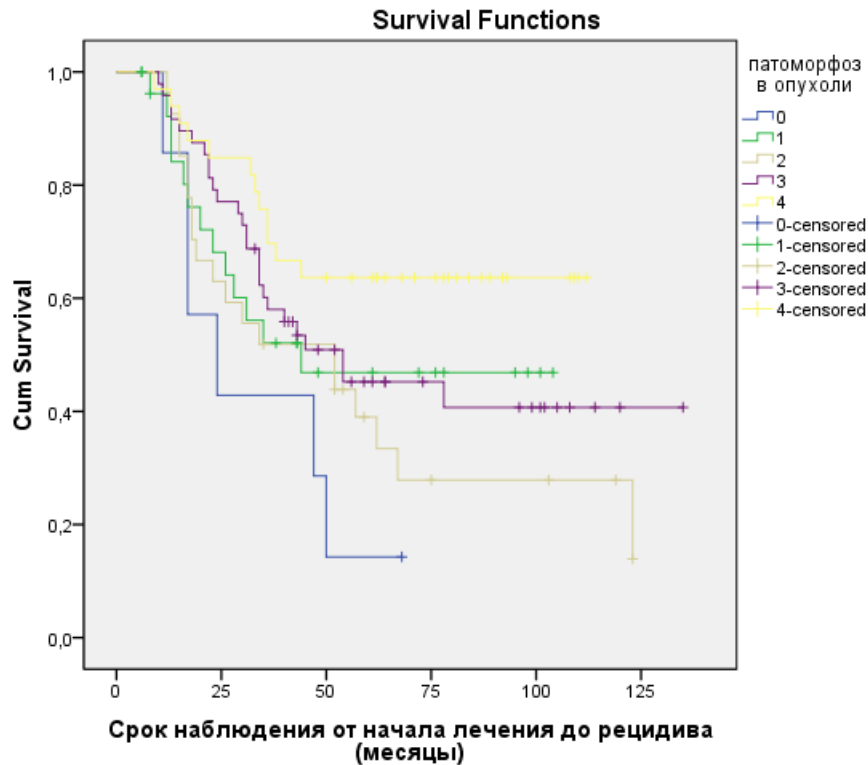


**Рисунок 17** - Кривые безрецидивной выживаемости по Каплан-Майер в зависимости от сроков между НАЛТ и началом локального лечения



**Рисунок 18** - Кривые безрецидивной выживаемости по Каплан-Майер в зависимости от сроков между НАЛТ и началом локального лечения (объединенные)

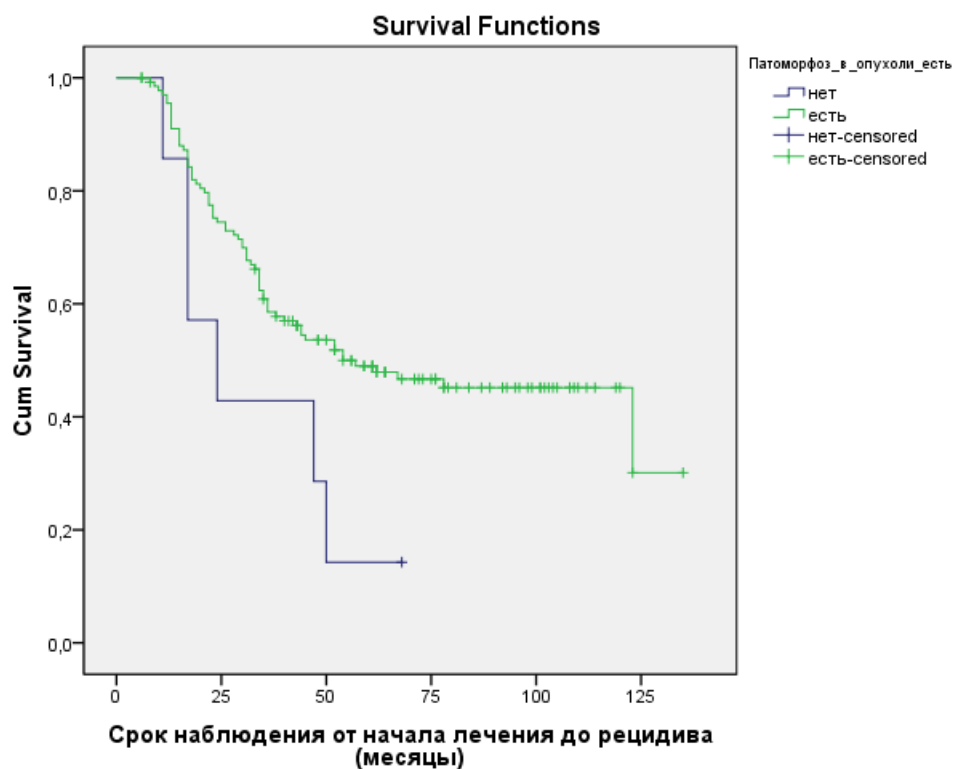
Степень патоморфоза в опухоли оказалась также значимым фактором БРВ,  $p=0,013$  (Рисунок 19).



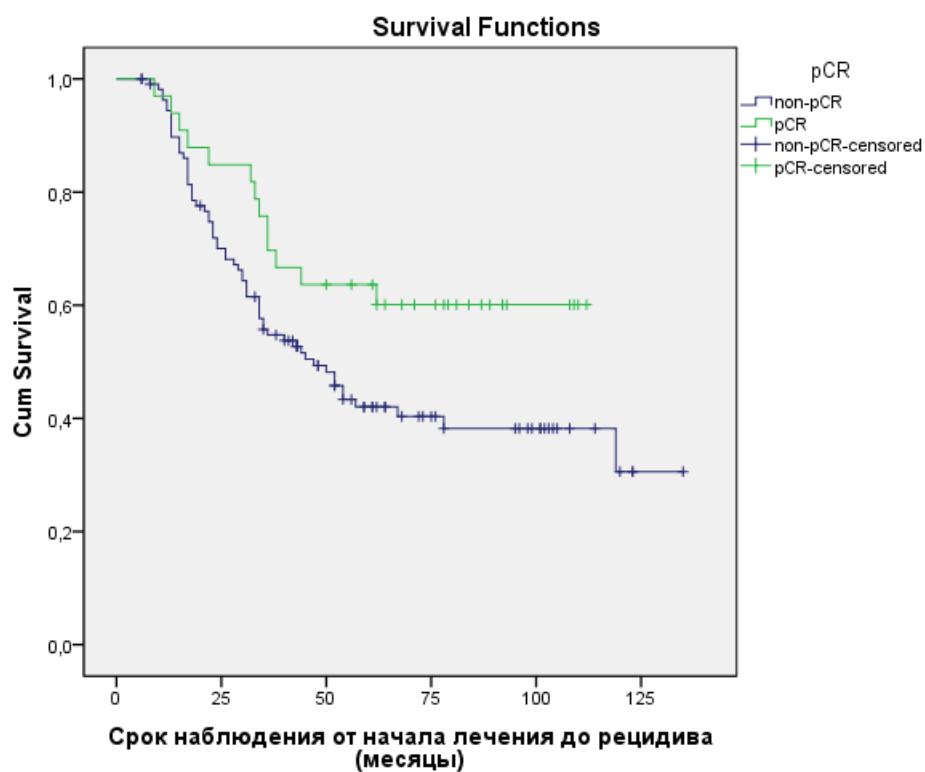
**Рисунок 19** - Кривые безрецидивной выживаемости по Каплан-Майер в зависимости от патоморфоза в опухоли

При сравнении разницы различий между пациентами с «крайними» вариантами (4 степень лечебного патоморфоза и его отсутствие) получены достоверные различия,  $p=0,028$ . Анализ объединенных групп (наличие любой степени патоморфоза и его полное отсутствие) не продемонстрировал достоверных различий, однако общая тенденция сохранилась,  $p = 0,089$  (Рисунок 20).

При этом сравнение показателей БРВ пациентов с достигнутым полным патоморфологическим ответом (pCR) и всех остальных (non-pCR), продемонстрировало достоверные различия  $p = 0,038$  (Рисунок 21).

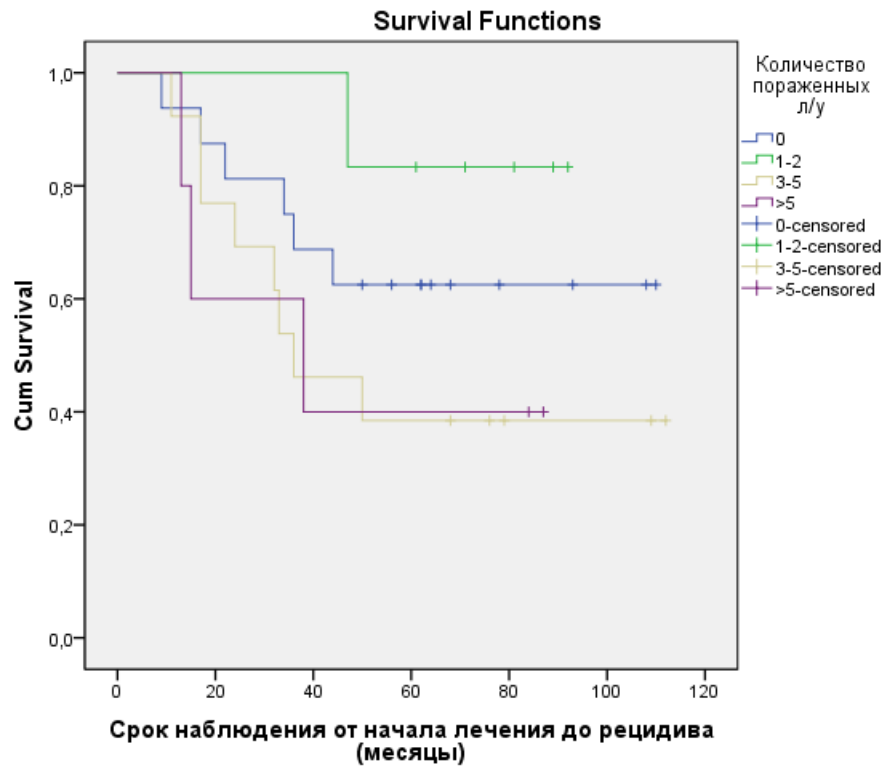


**Рисунок 20** - Кривые безрецидивной выживаемости по Каплан-Майер в зависимости от наличия патоморфоза в опухоли в принципе



**Рисунок 21** - Кривые безрецидивной выживаемости по Каплан-Майер в зависимости от pCR и non-pCR

Влияние вариантов количества пораженных лимфоузлов на БРВ продемонстрировано на рисунке 22.

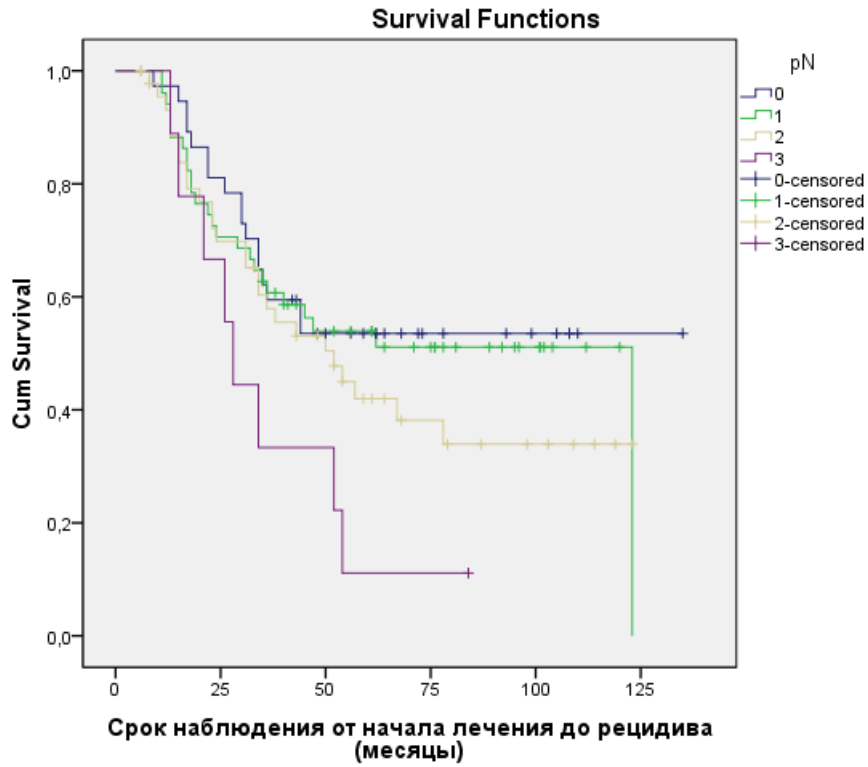


**Рисунок 22** - Кривые безрецидивной выживаемости по Каплан-Майер в зависимости от количества пораженных лимфоузлов

В целом, увеличение количества пораженных лимфоузлов коррелирует с ухудшением показателя БРВ – как при количественном методе оценки (Таблица 16), так и при патоморфологическом (Рисунок 23, Таблица 17).

**Таблица 16** – Сравнение по количеству пораженных лимфоузлов

Кол-во пораженных л/у	Кол-во пораженных л/у	p
0	1-2	0,428
0	3-5	0,205
0	>5	0,031
1-2	3-5	0,045
1-2	>5	0,002
3-5	>5	0,365



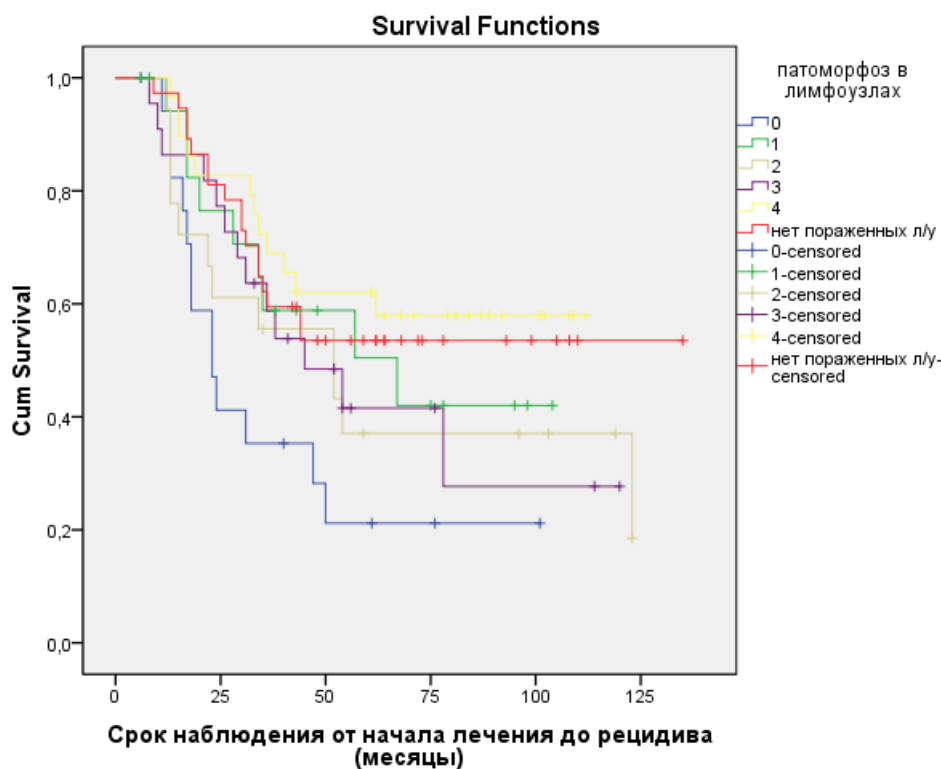
**Рисунок 23** - Кривые безрецидивной выживаемости по Каплан-Майер в зависимости от pN

**Таблица 17** – Сравнение по количеству пораженных лимфоузлов (pN)

Статус pN	Статус pN	p
0	1	0,665
0	2	0,249
0	3	0,034
1	2	0,395
1	3	0,058
2	3	0,151

Полный патоморфологический ответ значимо коррелирует с улучшением показателей БРВ (Рисунок 24).





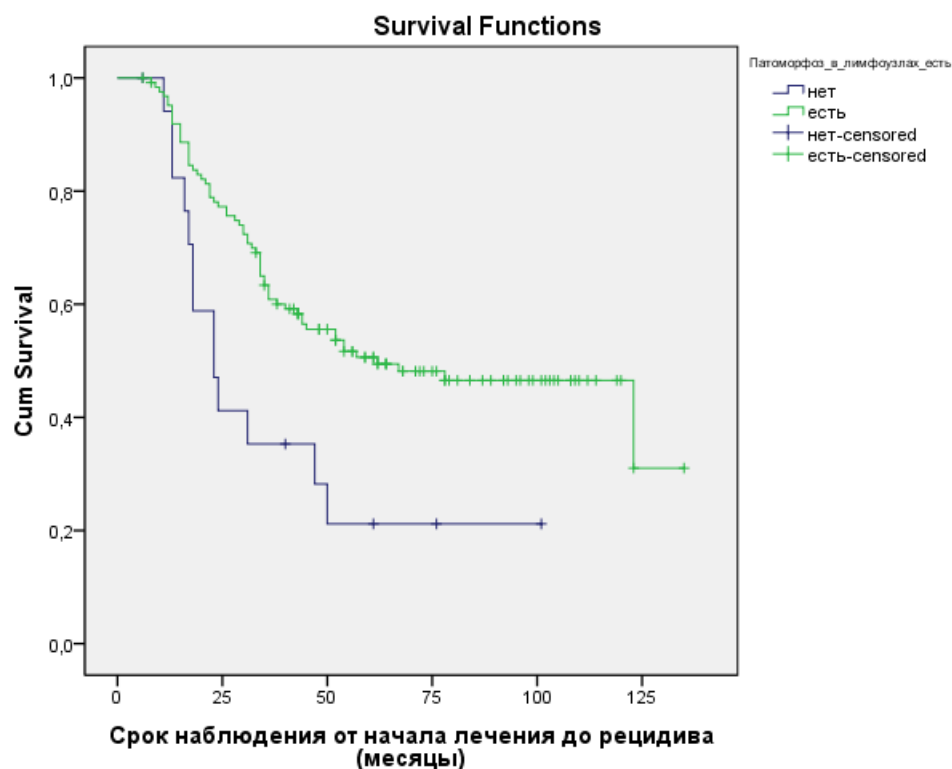
**Рисунок 24** - Кривые безрецидивной выживаемости по Каплан-Майер в зависимости от степени патоморфоза в лимфоузлах

Наиболее значимые различия проявляются при сравнении «крайних» показателей (Таблица 18).

**Таблица 18** – Сравнение достоверности различий БВ в зависимости от степени лечебного патоморфоза в лимфоузлах

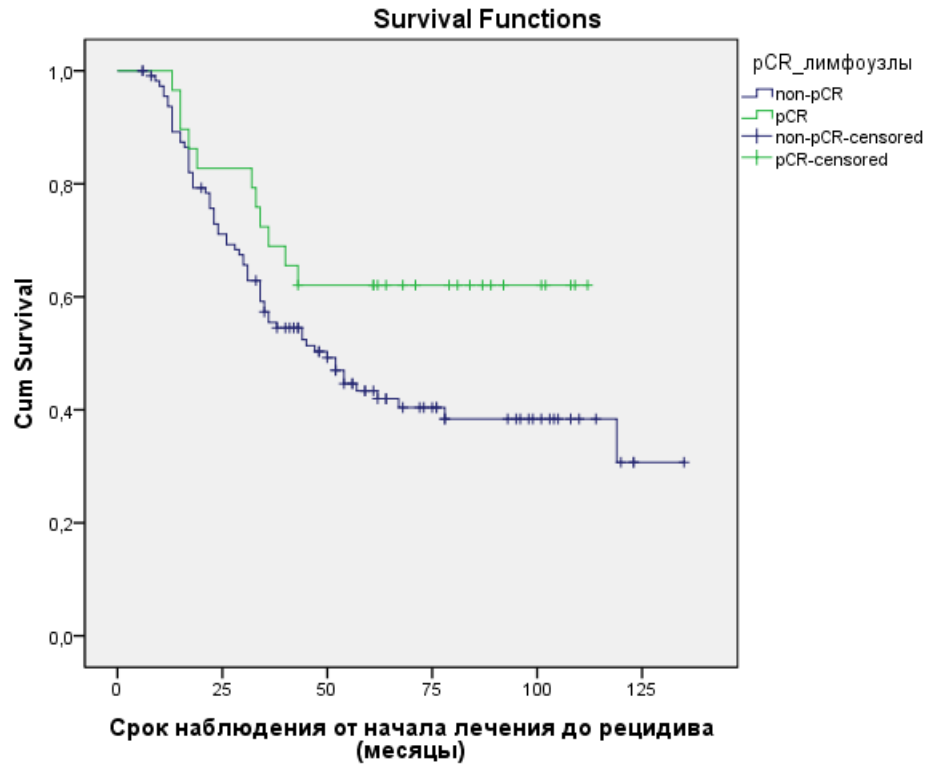
Патоморфоз в лимфоузлах	Патоморфоз в лимфоузлах	p
0	1	0,091
0	2	0,259
0	3	0,149
0	4	0,01
1	2	0,600
1	3	0,567
1	4	0,428
2	3	0,979
2	4	0,154
3	4	0,145

Заметно отличаются показатели БРВ и при объединении групп (все степени лечебного патоморфоза против его отсутствия),  $p = 0,017$  (Рисунок 25).



**Рисунок 25.** Кривые безрецидивной выживаемости по Каплан-Майер в зависимости от наличия и отсутствия патоморфоза в лимфоузлах

При сравнении показателей пациентов с полным патоморфологическим ответом (pCR) и всех остальных (non-pCR) тенденция сохраняется,  $p = 0,05$  (Рисунок 26).



**Рисунок 26** - Кривые безрецидивной выживаемости по Каплан-Майер в зависимости от pCR и non-pCR в лимфоузлах

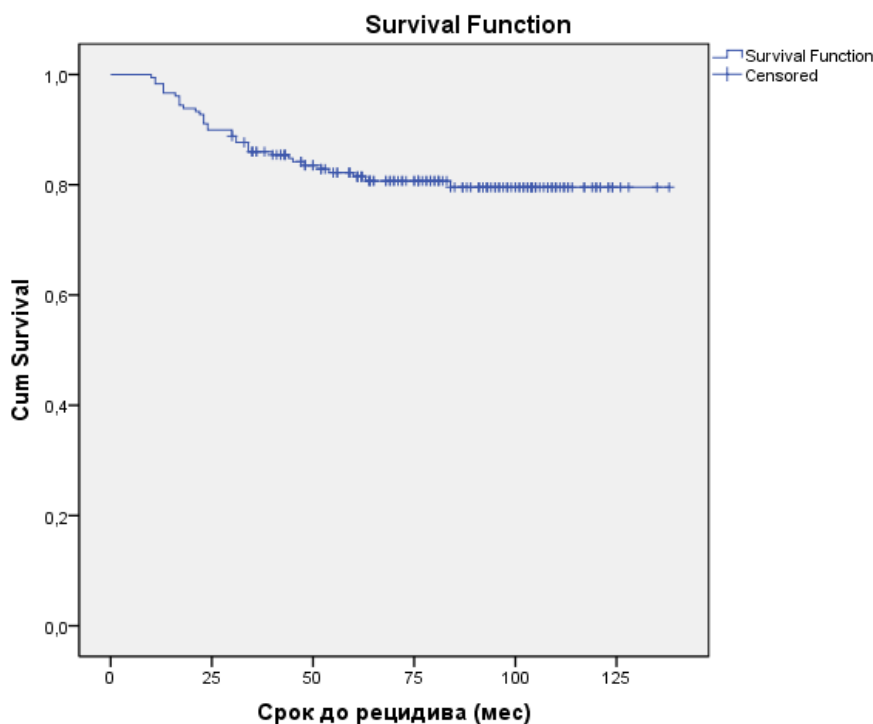
Проведенный в нашем исследовании многофакторный анализ продемонстрировал значимое влияние на БРВ только количества пораженных лимфоузлов ( $p = 0,011$ ), а также прогрессирование отека кожи ( $p = 0,047$ ).

Таким образом, при сравнении факторов, влияющих на ОВ и БРВ можно сделать вывод о том, что результаты показателей общей выживаемости в рассматриваемых группах практически не отличаются (хотя отмечается тенденция при длительном периоде наблюдения), тогда как показатели безрецидивной выживаемости лучше у пациентов, которым выполнялось оперативное вмешательство перед проведением ДЛТ. При этом результаты однофакторного анализа продемонстрировали разные факторы, улучшающие показатели ОВ и БРВ.

### 3.1.3 Выживаемость без локорегионарного рецидива

Очевидно, что для улучшения показателей общей выживаемости необходимо улучшение локорегионарного контроля. Среднее время наблюдения

выживаемости без локорегионарного рецидива составило  $71,77 \pm 2,4$  месяцев (от 10 до 138 месяцев), медиана наблюдения 72 месяца (ДИ 95% 64,00 – 80 месяцев). График данной выживаемости представлен на рисунке 27.



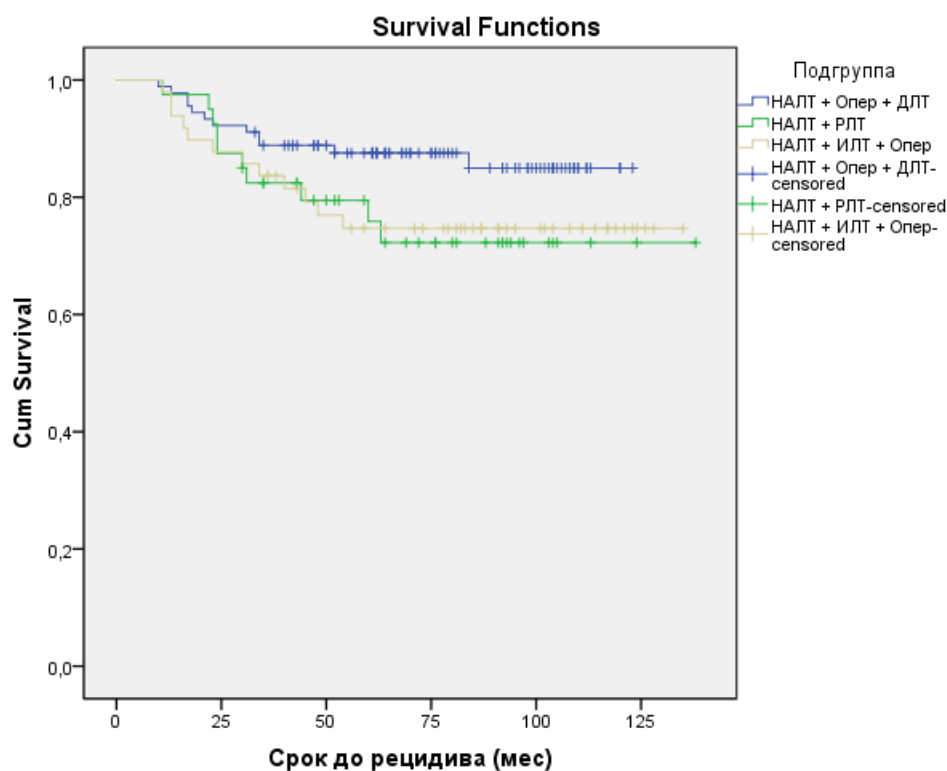
**Рисунок 27** - Выживаемость без локорегионарного рецидива по Каплан-Майер всех пациентов (умершие пациенты цензурируются)

При анализе выживаемости без локорегионарного рецидива было отмечено, что ни в одном из случаев медиана наблюдения не была достигнута, поскольку данный показатель составил больше 50%. Средний срок возникновения локорегионарного рецидива в целом составляет  $30,29 \pm 2,99$  месяцев (в I группе –  $29,50 \pm 5,99$  месяцев, в II –  $33,20 \pm 5,41$  месяцев, в III –  $28,67 \pm 4,42$  месяцев,  $p=0,825$ ). При 3-летнем периоде наблюдения общая выживаемость без локорегионарного рецидива составила 90,4%, 5 – и 10-летнем – 84,6% (Таблица 19).

Сравнение показателей выживаемости без локорегионарного рецидива в изучаемых группах не продемонстрировало значимых различий (при попарном сравнении  $p$  I и II группы = 0,24,  $p$  I и III группы = 0,214,  $p$  II и III группы = 0,204) (Рисунок 28).

**Таблица 19** – Выживаемость без локорегионарного рецидива всех пациентов по длительности наблюдения

Срок наблюдения, годы	ЛРК	95%-ный ДИ	
		от	до
3	86,0%	80,9%	91,1%
5	81,5%	75,7%	87,3%
10	79,6%	73,3%	85,9%



**Рисунок 28** - Выживаемость без локорегионарного рецидива по Каплан-Майер по группам (умершие пациенты цензурируются)

Однако, при более детальном анализе 5-летняя выживаемость без локорегионарного рецидива оказалась значимо лучше в I группе по сравнению с III составила 87,6% против 74,7% ( $p=0,047$ ). Кроме того, отмечается тенденция при 10-летнем периоде наблюдения – 85% в I группе против 74,7% в III ( $p=0,078$ ), а также при аналогичных сроках – между I и II группой (85% против 72,3%,  $p = 0,085$ ). В остальных случаях статистически значимых различий получено не было (Таблицы 20, 21).

**Таблица 20** – Выживаемость без локорегионарного рецидива по срокам наблюдения с делением пациентов по группам

Срок наблюдения, годы	НАЛТ + Опер + ДЛТ			НАЛТ + ДЛТ			НАЛТ + ДЛТ + Опер		
	ЛРК	95%-ный ДИ		ЛРК	95%-ный ДИ		ЛРК	95%-ный ДИ	
		от	до		от	до		от	до
3	88,9 %	82,4%	95,4 %	82,4%	70,6 %	94,3 %	83,7 %	73,3 %	94,0 %
5	87,6 %	80,7%	94,5 %	75,9%	61,9 %	89,9 %	74,7 %	62,3 %	87,1 %
10	85,0 %	76,6%	93,3 %	72,3%	57,3 %	87,3 %	74,7 %	62,3 %	87,1 %

**Таблица 21** – Анализ статистически значимых различий для выживаемости без локорегионарного рецидива по срокам наблюдения с делением пациентов по группам

Срок наблюдения, годы	p I и II группы	p I и III группы	p II и III группы
3	0,233	0,267	0,551
5	0,11	0,049	0,514
10	0,085	0,078	0,574
P общее	0,24	0,214	0,204

При изучении факторов, значимо влияющих на возникновение локорегионарных рецидивов (Таблица 22), можно выделить следующие: возраст ( $p = 0,021$ ), длительность НАЛТ ( $p = 0,009$ ), и количество пораженных лимфоузлов ( $p = 0,021$ ).

**Таблица 22** – Результаты однофакторного анализа предикторов, влияющих на выживаемость без локорегионарного рецидива

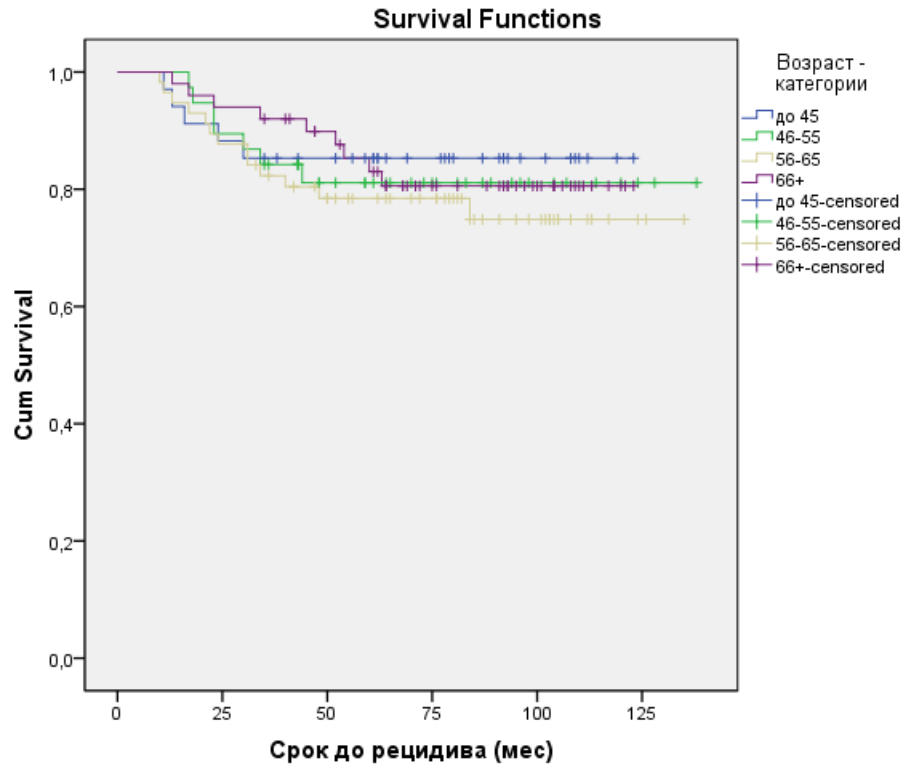
Показатель	p
Возраст	0,021
Сторона поражения	0,619

Локализация опухоли	0,197
Стадия заболевания	0,169
Размер опухоли (по данным ММГ/УЗИ)	0,889
Распространение отека	0,102
Распространение отека (в процентах)	0,7
Статус поражения регионарных лимфоузлов	0,113
Размер аксиллярных лимфоузлов (до лечения)	0,432
Размер подключичных лимфоузлов (до лечения)	0,777
Размер надключичных лимфоузлов (до лечения)	0,071
Гистологическая форма	0,1
Степень злокачественности	0,286
РЭ	0,525
РП	0,739
HER2neu	0,542
Ki67	0,785
иммунофенотип	0,278
I этап лекарственного лечения (ГТ или ХТ)	0,578
Количество курсов ХТ	0,152
Длительность лекарственной терапии	0,009
Изменение отека после проведения лекарственной терапии (клинический эффект)	0,359
Изменение размера опухоли после проведения лекарственной терапии (клинический эффект)	0,732
Размер опухоли после проведения лекарственной терапии	0,493
Изменение размера подмышечных лимфоузлов после проведения лекарственной терапии (клинический эффект)	0,956
Размер подмышечных лимфоузлов после проведения лекарственной терапии	0,926
Изменение размера подключичных лимфоузлов после проведения лекарственной терапии (клинический эффект)	0,842
Размер подключичных лимфоузлов после проведения лекарственной терапии	0,093
Изменение размера надключичных лимфоузлов после проведения лекарственной терапии (клинический эффект)	0,157

Размер надключичных лимфоузлов после проведения лекарственной терапии	0,24
Сроки между окончанием лекарственной терапией и проведением операции / началом ДЛТ	0,317
Тип операции	0,301
Размер опухоли (определяемый при патоморфологическом исследовании)	0,123
Степень патоморфоза в опухоли	0,334
Количество пораженных лимфоузлов	0,021
pN	0,14
Степень патоморфоза в лимфатических узлах	0,261
Гистологическая форма (при патоморфологическом исследовании)	0,1
Степень злокачественности (при патоморфологическом исследовании)	0,504
РЭ (при патоморфологическом исследовании)	0,498
РП (при патоморфологическом исследовании)	0,339
HER2neu (при патоморфологическом исследовании)	0,368
Ki67 (при патоморфологическом исследовании)	0,644
Адьювантная терапия	0,55
Сроки между окончанием ДЛТ и операцией/ операцией и началом ДЛТ	0,974

Аналогично результатам, полученным при оценке факторов ОВ, возраст до 45 лет ассоциируется с более низким риском развития локорегионарного рецидива (Рисунок 29) по сравнению с остальными категориями, однако при попарном сравнении достоверных различий выявлено не было ( $p > 0,05$ ).





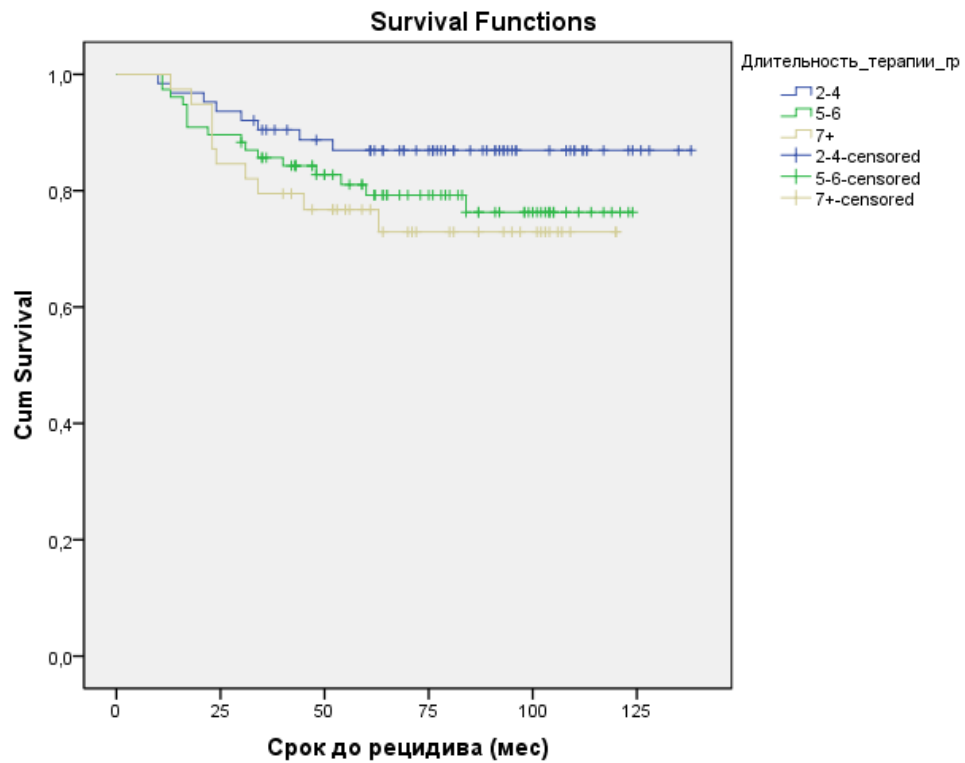
**Рисунок 29** - Кривые выживаемости без локорегионарного рецидива по Каплан-Майер в зависимости от возраста

Длительная неoadьювантная химиотерапия (7 и более месяцев) также ассоциировалась со значимым ухудшением показателей выживаемости без локорегионарного рецидива (Таблица 23, Рисунок 30).

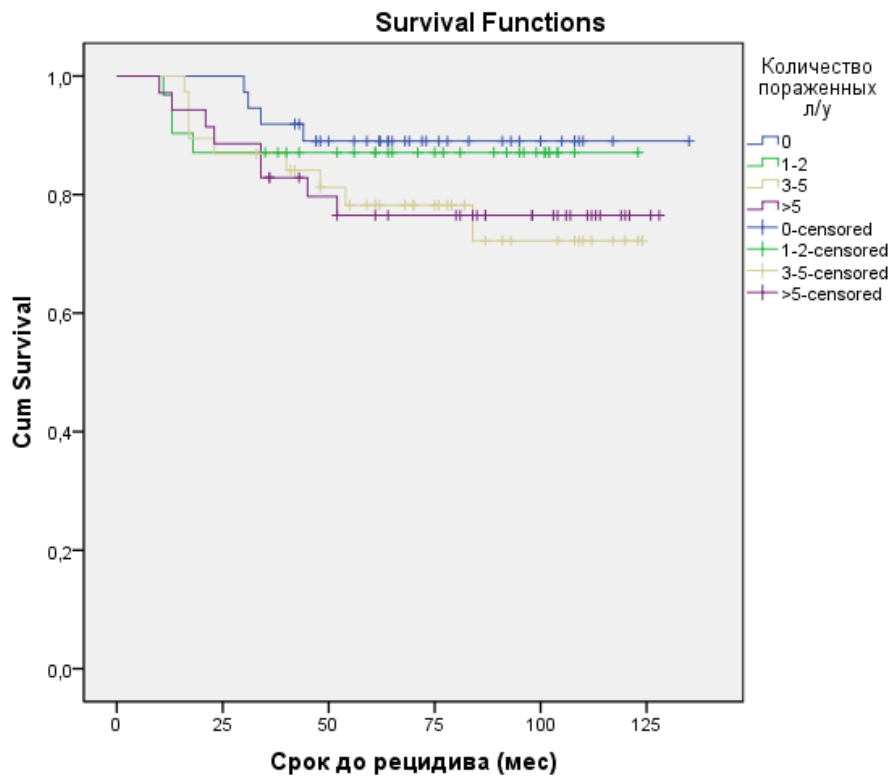
**Таблица 23** – Сравнение достоверности различий выживаемости без локорегионарного рецидива в зависимости от длительности НАЛТ

Длительность, месяцы	Длительность, месяцы	p
2-4	5-6	0,009
2-4	7+	0,02
5-6	7+	0,935

Поражение большого количества лимфоузлов (5 и более) также оказало значимое влияние на риск возникновения локорегионарного рецидива (Рисунок 31).



**Рисунок 30** - Кривые выживаемости без локорегионарного рецидива по Каплан-Майер в зависимости от длительности терапии (при исключении пациентов, которым на 1 этапе назначалась ГТ)



**Рисунок 31** - Кривые выживаемости без локорегионарного рецидива по Каплан-Майер в зависимости от количества пораженных лимфоузлов

**Таблица 24** – Сравнение достоверности различий выживаемости без локорегионарного рецидива в зависимости от количества пораженных лимфоузлов

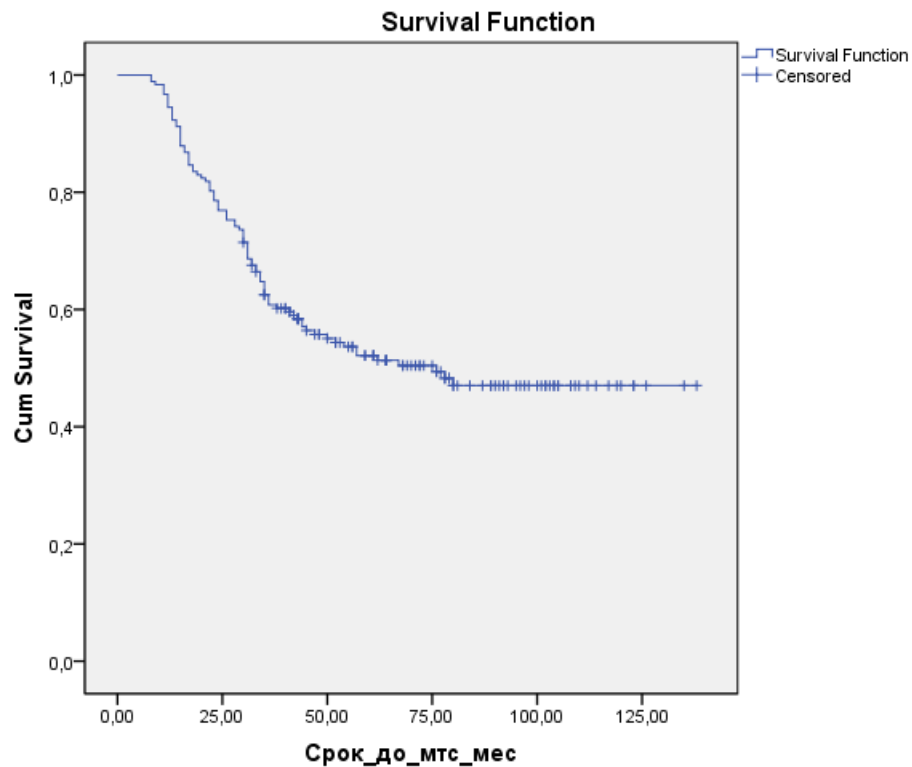
Количество пораженных лимфоузлов	Количество пораженных лимфоузлов	p
0	1-2	0,25
0	3-5	0,642
0	5+	0,143
1-2	3-5	0,224
1-2	5+	0,02
3-5	5+	0,218

Проведенный в нашем исследовании многофакторный анализ продемонстрировал корреляцию с выживаемостью без локорегионарного рецидива только временного промежутка между операцией и ДЛТ ( $p = 0,006$ ).

### **3.1.4 Выживаемость без отдаленного метастазирования**

Изучая частоту отдаленного метастазирования и сроки его возникновения, нами получены следующие данные: при 3-летнем периоде наблюдения выживаемость составила 60,8% при 5-летнем – 52,1%, при 10-летнем – 47,0% (Рисунок 32, Таблица 25).

Медиана наблюдения – 43 месяца (ДИ 95% 38 – 52 месяцев), среднее время наблюдения –  $52,58 \pm 2,41$  месяцев (от 8 до 138 месяцев). Медиана выживаемости – 76,0 месяцев, но из-за малого количества событий с большой длительностью наблюдения рассчитать доверительные границы к медиане невозможно. Средний срок возникновения отдаленных метастазов составил  $28,92 \pm 1,71$  месяцев (в I группе -  $29,28 \pm 2,67$  месяцев, во II -  $27,76 \pm 3,90$  месяцев, в III -  $29,29 \pm 2,64$  месяцев,  $p=0,933$ ).

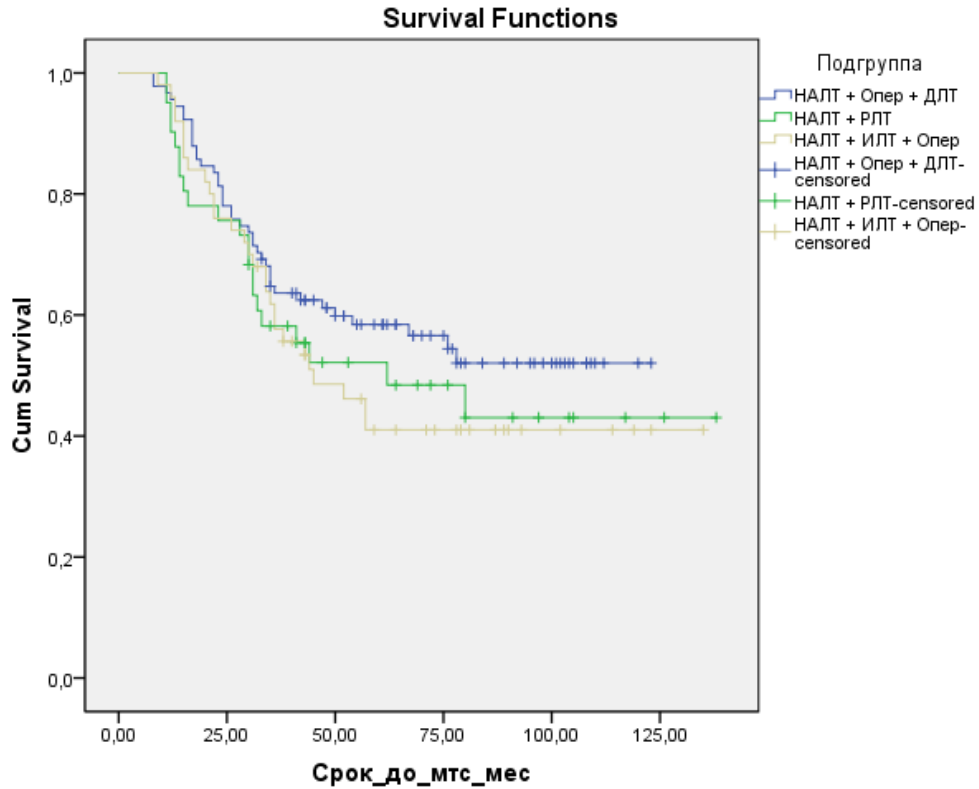


**Рисунок 32** - Кривая выживаемости без отдаленного метастазирования по Каплан-Майер всех пациентов

**Таблица 25** – Выживаемость без отдаленного метастазирования всех пациентов по длительности наблюдения

Срок наблюдения, годы	ВБОМ	95%-ный ДИ	
		от	до
3	60,8%	53,7%	67,9%
5	52,1%	44,6%	59,7%
10	47,0%	39,0%	55,1%

При сравнении показателей ВБОМ за разный период наблюдения в разных группах (Рисунок 33), нами получены статистически значимое преимущество только при 5-летнем периоде наблюдения в I группе пациентов по сравнению с III (58,4% против 41,0%,  $p = 0,046$ ) (Таблицы 26, 27).



**Рисунок 33** - Кривые ВБОМ по Каплан-Майер с делением по группам

**Таблица 26** – Выживаемость без отдаленного метастазирования по длительности наблюдения и по группам

Группа	НАЛТ + Опер + ДЛТ			НАЛТ + ДЛТ			НАЛТ + ДЛТ + Опер			
	Срок наблюдения, годы	ВБО М	95%-ный ДИ		ВБО М	95%-ный ДИ		ВБО М	95%-ный ДИ	
			от	до		от	до		от	до
3	63,6%	53,7%	73,5	58,2%	43,0%	73,4	61,8	48,3%	75,2	
5	58,4%	48,1%	68,7	52,2%	36,3%	67,9	41,0	26,6%	55,4	
10	52,1%	40,6%	63,5	43%	25,5%	60,6	41,0	26,6%	55,4	

**Таблица 27** – Анализ статистически значимых различий ВБОМ по срокам наблюдения с делением пациентов по группам

Срок наблюдения, годы	р I и II группы	р I и III группы	р II и III группы
3	0,33	0,473	0,444
5	0,312	0,046	0,244
10	0,254	0,105	0,411
Р общее	0,34	0,214	0,882

Результаты корреляции однофакторного анализа предикторов на ВБОМ представлены в таблице 28.

**Таблица 28** – Результаты однофакторного анализа предикторов, влияющих на ВБОМ

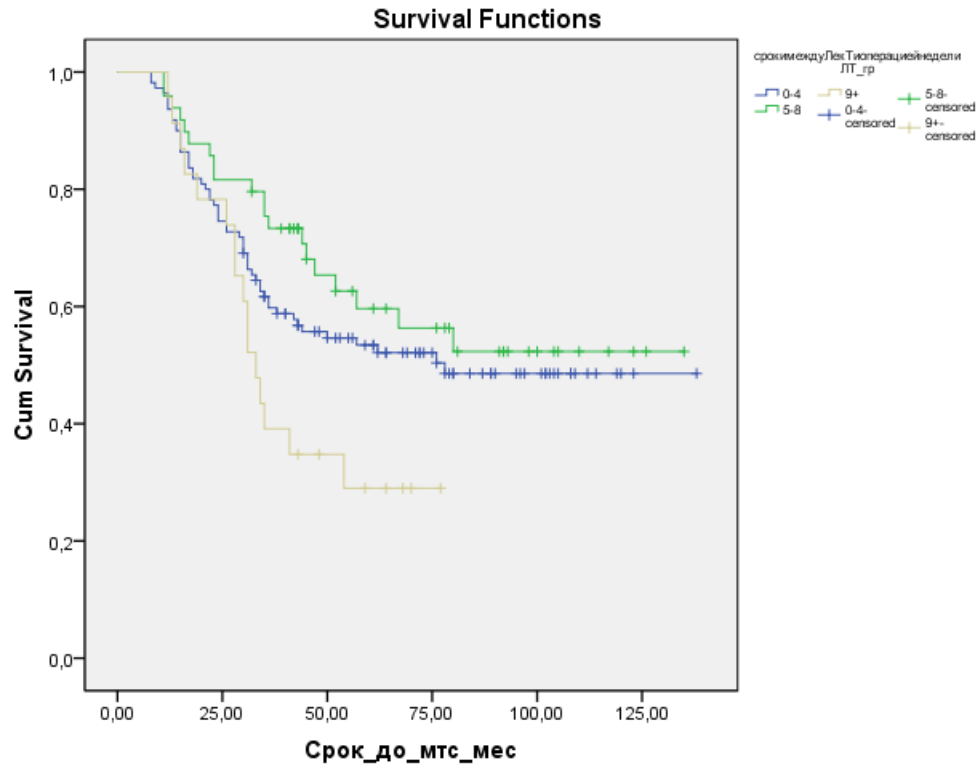
Показатель	р
Возраст	0,24
Сторона поражения	0,35
Локализация опухоли	0,387
Стадия заболевания	0,299
Размер опухоли (по данным ММГ/УЗИ)	0,065
Распространение отека	0,463
Распространение отека (в процентах)	0,758
Статус поражения регионарных лимфоузлов	0,243
Размер аксиллярных лимфоузлов (до лечения)	0,124
Размер подключичных лимфоузлов (до лечения)	0,651
Размер надключичных лимфоузлов (до лечения)	0,078
Гистологическая форма	0,064
Степень злокачественности	0,735
РЭ	0,78

РП	0,465
HER2neu	0,867
Ki67	0,319
иммунофенотип	0,387
I этап лекарственного лечения (ГТ или ХТ)	0,139
Количество курсов ХТ	0,064
Длительность лекарственной терапии	0,14
Изменение отека после проведения лекарственной терапии (клинический эффект)	0,156
Изменение размера опухоли после проведения лекарственной терапии (клинический эффект)	0,92
Размер опухоли после проведения лекарственной терапии	0,061
Изменение размера подмышечных лимфоузлов после проведения лекарственной терапии (клинический эффект)	0,599
Размер подмышечных лимфоузлов после проведения лекарственной терапии	0,666
Изменение размера подключичных лимфоузлов после проведения лекарственной терапии (клинический эффект)	0,613
Размер подключичных лимфоузлов после проведения лекарственной терапии	0,808
Изменение размера надключичных лимфоузлов после проведения лекарственной терапии (клинический эффект)	0,38
Размер надключичных лимфоузлов после проведения лекарственной терапии	0,105
Сроки между окончанием лекарственной терапией и проведением операции / началом ДЛТ	0,031

Тип операции	0,752
Размер опухоли (определяемый при патоморфологическом исследовании)	0,536
Степень патоморфоза в опухоли	0,089
Количество пораженных лимфоузлов	0,033
pN	0,2
Степень патоморфоза в лимфатических узлах	0,118
Гистологическая форма (при патоморфологическом исследовании)	0,072
Степень злокачественности (при патоморфологическом исследовании)	0,213
РЭ (при патоморфологическом исследовании)	0,451
РП (при патоморфологическом исследовании)	0,066
HER2neu (при патоморфологическом исследовании)	0,442
Ki67 (при патоморфологическом исследовании)	0,405
Адьювантная терапия	0,162
Сроки между окончанием ДЛТ и операцией/ операцией и началом ДЛТ	0,114

Примечательно, что одним из значимых факторов, достоверно влияющим на ВБОМ, стал период между окончанием неoadьювантного лечения и началом локального лечения (операция или ДЛТ) (Рисунок 34).





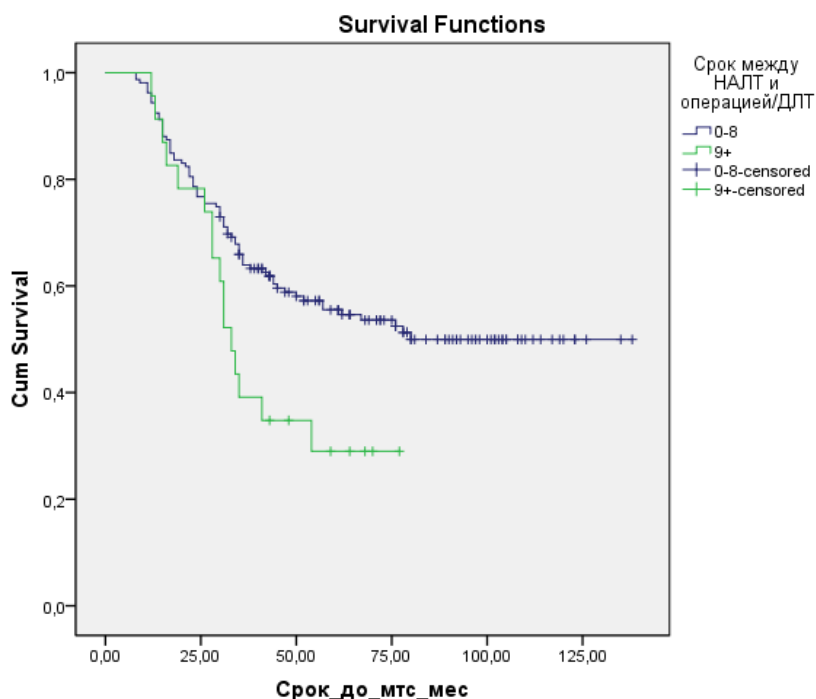
**Рисунок 34** - Кривые ВБОМ по Каплан-Майер с делением в зависимости от периода между окончанием НАЛТ и началом локального (операция или ДЛТ) лечения

При этом увеличение данного временного периода сопровождается ухудшением показателей ВБОМ (Таблица 29).

**Таблица 29** – Сравнение достоверности различий ВБОМ в зависимости от длительности периода между окончанием НАЛТ и началом локального (операция или ДЛТ) лечения

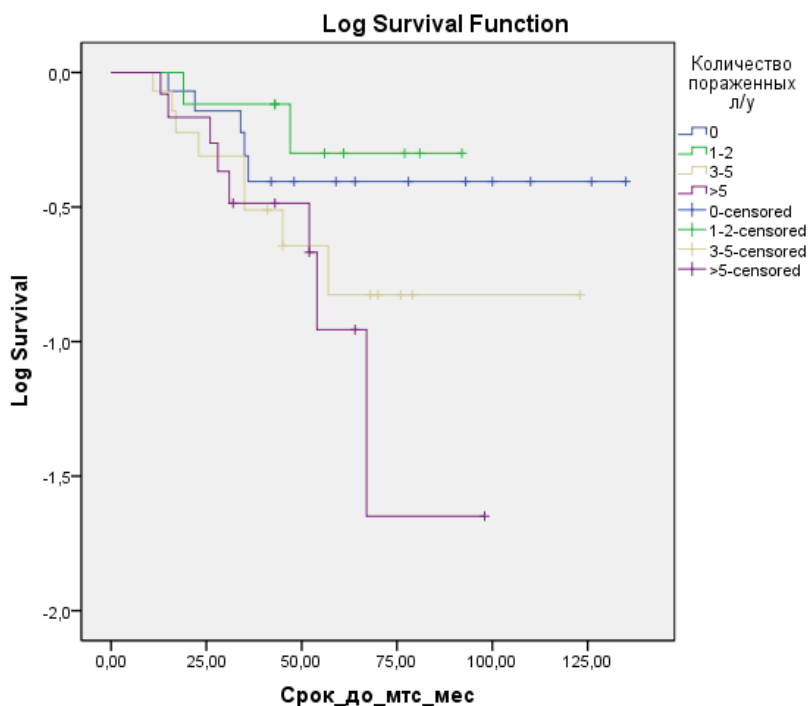
Длительность, недели	Длительность, недели	p
0-4	5-8	0,294
0-4	9+	0,088
5-8	9+	0,012

Таким образом, исходя из данных таблицы можно сделать вывод, что оптимальнее всего начинать локальное лечение в период до 2 месяцев после окончания НАЛТ ( $p = 0,036$ ). Это отражено на рисунке 35.



**Рисунок 35** - Кривые ВБОМ по Каплан-Майер в зависимости от длительности периода между окончанием НАЛТ и началом локального (операция или ДЛТ) лечения

Другим значимым фактором, влияющим на ВБОМ, является количество пораженных лимфатических узлов (Рисунок 36).



**Рисунок 36** - Кривые ВБОМ по Каплан-Майер в зависимости от количества пораженных лимфоузлов

Очевидно, что увеличение количества пораженных лимфоузлов ассоциировалось с ухудшением показателей ВБОМ. Парное сравнение представлено в таблице 30.

**Таблица 30** – Сравнение достоверности различий ВБОМ в зависимости от длительности НАЛТ

Количество пораженных лимфоузлов	Количество пораженных лимфоузлов	p
0	1-2	0,09
0	3-5	0,655
0	5+	0,212
1-2	3-5	0,029
1-2	5+	0,003
3-5	5+	0,404

Многофакторный регрессионный анализ показал, что статистически значимо на показатели ВБОМ влияло только количество пораженных лимфоузлов ( $p=0,017$ ).

Таким образом, был проведен подробный анализ факторов, влияющих на ВБОМ. Следует отметить, что увеличение периода между окончанием НАЛТ и началом локального этапа лечения значимо ухудшало отдаленные результаты.

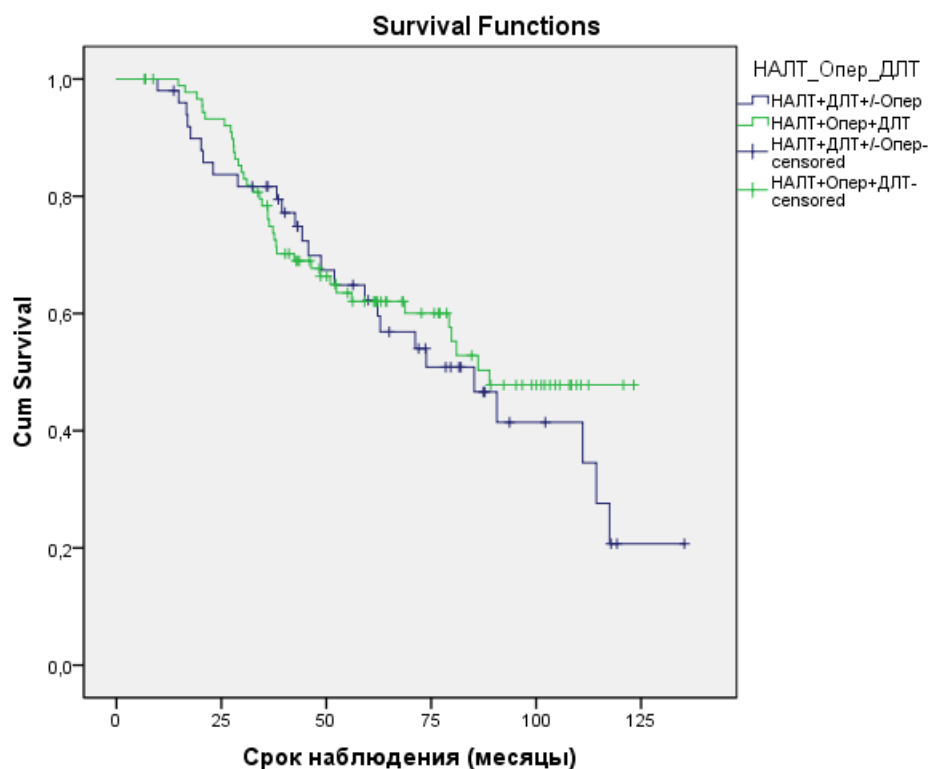
Подводя итог, можно сделать вывод о том, что несмотря на небольшое количество больных, значимо лучше оказались отдаленные результаты при классическом тримодальном подходе и проведении хирургического этапа до лучевого.

### **3.2 Отдаленные результаты лечения (по двум группам)**

Чтобы оценить значимость очередности локальных методов лечения, мы объединили пациентов II и III группы и сравнили их результаты выживаемости с I группой.

#### **3.2.1 Общая выживаемость**

Кривые общей выживаемости представлены на рисунке 37.

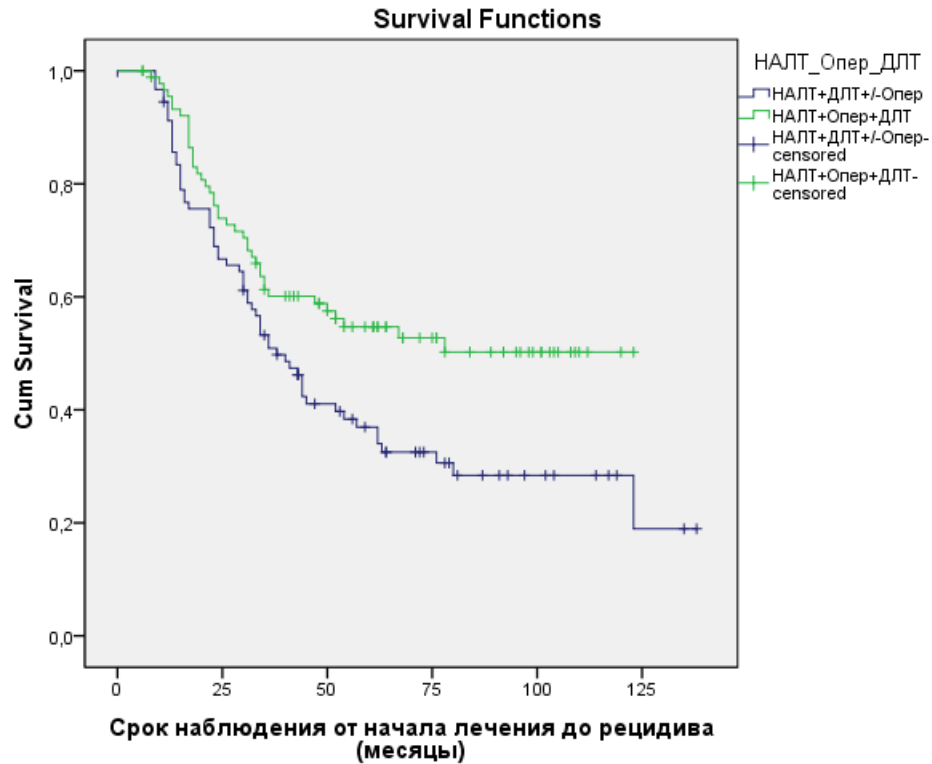


**Рисунок 37** - Кривые общей выживаемости по Каплан-Майер с делением по двум группам

Наши расчеты показали, что очередность локальных методов лечения практически не влияет на отдаленные результаты общей выживаемости, в связи с чем различий в данных показателях не существует ( $p=0,395$ ). Так, 3-летняя ОВ первой группы была равна  $78,38\% \pm 4,39\%$  (ДИ 95%:  $69,77\% - 86,99\%$ ), 5-летняя –  $62,18\% \pm 5,33\%$  (ДИ 95%:  $51,73\% - 72,63\%$ ). При этом у остальных пациенток 3-летняя ОВ составила  $75,04\% \pm 4,61\%$  (ДИ 95%:  $66,00\% - 84,08\%$ ), 5-летняя  $59,32\% \pm 5,62\%$  (ДИ 95%:  $48,32\% - 70,33\%$ ). При попарном сравнении за 3-, 5-летний период наблюдения статически значимых различий не было получено ( $p = 0,36$ ,  $p = 0,322$ ). Однако с увеличением длительности наблюдения до 10 лет, достоверно лучше оказались результаты ОВ в первой группе:  $48,01\% \pm 6,58\%$  (ДИ 95%:  $35,12\% - 60,90\%$ ) против  $26,63\% \pm 7,93\%$  (ДИ 95%:  $11,08\% - 42,17\%$ ),  $p = 0,008$ , что говорит о некотором преимуществе при проведении хирургического этапа перед лучевым.

### 3.2.2 Безрецидивная выживаемость

Кривые безрецидивной выживаемости представлены на рисунке 38.

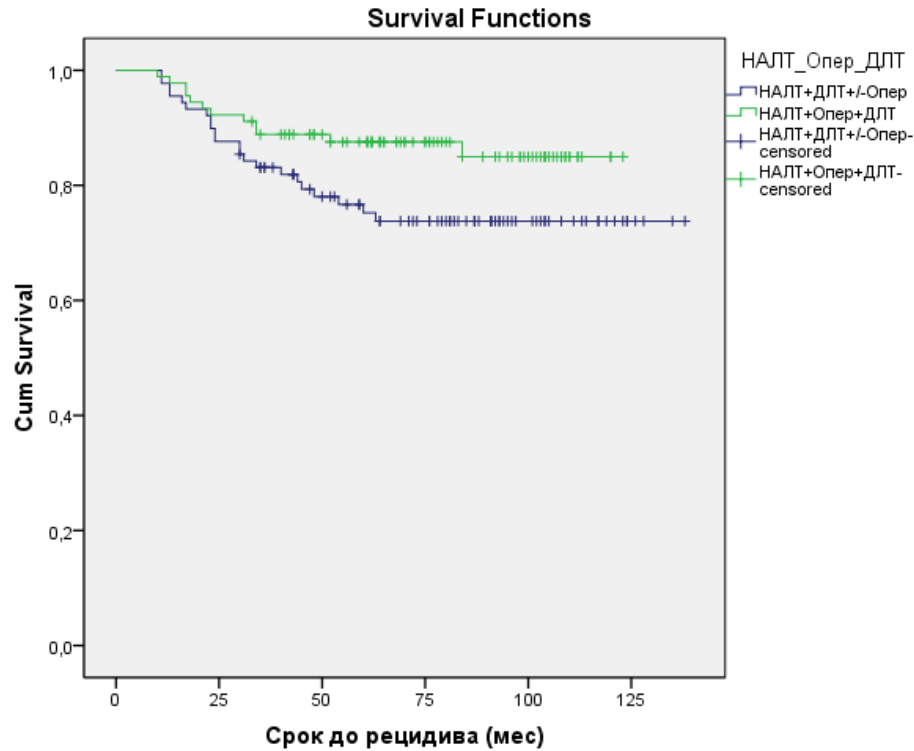


**Рисунок 38** - Кривые безрецидивной выживаемости по Каплан-Майер с делением по группам

При изучении безрецидивной выживаемости оказалось, что наилучшие 5- и 10-летние показатели удалось получить при проведении хирургического лечения перед ДЛТ ( $p = 0,011$ ). По нашим данным, применение такого подхода обеспечило 5-летний уровень БРВ равный  $54,69\% \pm 5,42\%$  (ДИ 95%: 44,07% – 65,31%) по сравнению с  $36,95\% \pm 5,27\%$  (ДИ 95%: 26,61% – 47,28%) в другой группе,  $p = 0,02$ . При этом 10-летние показатели составили  $50,22\% \pm 5,84\%$  (ДИ 95%: 38,78% – 61,67%) против  $28,42\% \pm 5,32\%$  (ДИ 95%: 18,00% – 38,84%),  $p = 0,036$ . Однако при 3-летнем периоде наблюдения очередность проведения локальных методов лечения статически значимых преимуществ не показала:  $60,11\% \pm 5,23\%$  (ДИ 95%: 49,86% – 70,37%) против  $50,91\% \pm 5,29\%$  (ДИ 95%: 40,54% – 61,28%),  $p = 0,14$

### 3.2.3 Выживаемость без локорегионарного рецидива

Кривые выживаемости без локорегионарного рецидива представлены на рисунке 39.

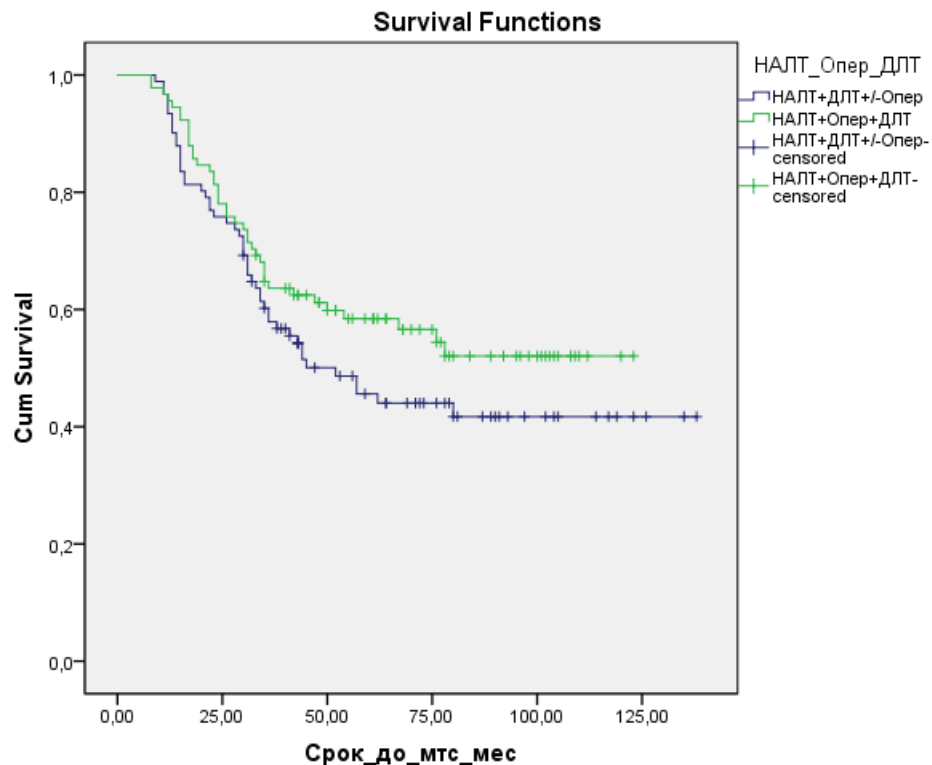


**Рисунок 39** - Кривые выживаемости без локорегионарного рецидива по Каплан-Майер с делением по группам (умершие больные цензируются)

Что касается локального опухолевого контроля, то наше исследование показало, что пациентки, получавшие лучевую терапию на первом этапе по сравнению с пациентками, получавшими первоначально хирургическое лечение, имели худшую выживаемость без локорегионарного рецидива ( $p=0,057$ ), достоверно отличающуюся при 5-летнем периоде наблюдения. Показатели 3-летней выживаемости в этом случае составили  $88,86\% \pm 3,32\%$  (ДИ 95%: 82,35% – 95,37%) против  $83,12\% \pm 3,98\%$  (ДИ 95%: 75,33% – 90,91%),  $p = 0,186$ ; 5-летней –  $87,55\% \pm 3,52\%$  (ДИ 95%: 80,66% – 94,45%) против  $75,22\% \pm 4,73\%$  (ДИ 95%: 65,94% – 84,50%),  $p = 0,022$ ; 10-летней –  $84,98\% \pm 4,26\%$  (ДИ 95%: 76,64% – 93,32%) против  $73,77\% \pm 4,86\%$  (ДИ 95%: 64,25% – 83,29%),  $p = 0,425$ .

### 3.2.4 Выживаемость без отдаленных метастазов

Для оценки влияния очередности локального лечения, нами была проанализирована выживаемость без отдаленных метастазов. Кривые выживаемости без отдаленных метастазов представлены на рисунке 40.



**Рисунок 40** - Кривые ВБОМ по Каплан-Майер с делением по группам

В результате, достоверной разницы в рассматриваемых группах от момента начала лечения до возникновения отдаленных метастазов получено не было ( $p=0,168$ ). Нами получены следующие данные: 3-летняя ВБОМ в I группе -  $63,63\% \pm 5,05\%$  (ДИ 95%:  $53,72\% - 73,53\%$ ) против  $57,90\% \pm 5,21\%$  (ДИ 95%:  $47,70\% - 68,11\%$ ),  $p = 0,25$ ; 5-летняя -  $58,42\% \pm 5,27\%$  (ДИ 95%:  $48,08\% - 68,76\%$ ) против  $45,61\% \pm 5,50\%$  (ДИ 95%:  $34,82\% - 56,40\%$ ),  $p = 0,062$ ; 10-летняя -  $52,05\% \pm 5,86\%$  (ДИ 95%:  $40,57\% - 63,54\%$ ) против  $41,72\% \pm 5,71\%$  (ДИ 95%:  $30,53\% - 52,90\%$ ),  $p = 0,193$ .

### 3.3 Осложнения

Анализ хирургических осложнений представлен в таблице 31.

Как видно из представленной таблицы, самым частым послеоперационным осложнением у больных, получивших хирургическое лечение, является длительная лимфоррея – в 47 (51,6%) случаях I группы и в 24 (48%) случаях III группы, что связано с достаточно большим объемом удаляемых регионарных лимфатических узлов, а также пересечением лимфатических сосудов.

**Таблица 31** – Распределение больных по видам послеоперационных осложнений в исследуемых группах

Вид осложнения	I группа (n=91)		III группа (n=50)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Болевой синдром в области верхней конечности	17	18,7	10	20	p >0,05
Отек (лимфедема) верхней конечности	15	16,5	9	17,6	p >0,05
Нарушение чувствительности плеча	35	38,5	20	40	p >0,05
Инфицирование послеоперационной раны	2	2,1	1	2	p >0,05
Ограничение подвижности в плечевом суставе	12	13,2	5	10	p>0,05
Длительная лимфоррея	47	51,6	24	48	p >0,05
Серома	7	7,6	4	7,8	p >0,05

На втором месте по частоте возникновения послеоперационных осложнений стоит нарушение чувствительности плеча (следствие удаления межреберно-плечевого нерва), выявленное у 35 (38,5%) больных I группы и у 20 (40%) больных III группы.

На третьем месте нами отмечен выраженный болевой синдром в области верхней конечности – у 17 (18,7%) больных I группы, и у 10 (20%) больных III группы. При этом средний балл болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале у больных I группы составил 4,5, у больных III группы – 4,6.

Лимфатический отек (лимфедема) верхней конечности был диагностирован в позднем послеоперационном периоде (с 8 недели после операции) у 15 (16,5%) больной I группы и у 9 (17,6%) больных III группы.



Ограничение подвижности в плечевом суставе на стороне операции было отмечено у 12 (13,2%) больных I группы и у 5 (10%) больной III группы.

Самыми редкими осложнениями стали серома (7,6% в I группе против 7,8% во II) и инфицирование послеоперационной раны (2,1% в I группе против 2% во II).

Для того, чтобы оценить частоту, выраженность, сроки регрессии радиационно-индуцированных повреждений лёгочной ткани у больных РМЖ после комплексного лечения мы использовали данные из амбулаторных карт и клинических историй болезни – заключения рентгенологических исследований и компьютерной томографии органов грудной клетки при контрольных или внеочередных обследованиях пациенток. К сожалению, зачастую (особенно в период до 2015г.) заключение врача-рентгенолога было достаточно кратким и ограничивалось констатацией наличия или отсутствия метастатического поражения лёгких. Сравнение осложнений проводилось в зависимости от суммарной дозы – 50 Гр либо 64 Гр.

В результате нам удалось проанализировать данные о развитии лучевых повреждений лёгких у 132 больных (73%). Только рентгенологические исследования были проведены 122 пациенткам, компьютерная томография органов грудной клетки – 10. Каждой пациентке за весь период наблюдения выполнялось от 5 до 12 исследований (медиана – 6).

Рентгенологические признаки повреждений лёгочной ткани были выявлены у 50 (37,9%) из 132 больных, включённых в исследование. Частота рентгенологически выявляемой лёгочной токсичности в зависимости от суммарной очаговой дозы, проведенной ЛТ представлена в таблице 32.

Из представленных в таблице данных, видно, что рентгенологические признаки лучевых повреждений лёгочной ткани после комплексного лечения достоверно чаще определялись в подгруппе больных с проведенной лучевой терапией по радикальной программе (суммарные дозы 60-64 Гр) – у 19 (61,3%) больных по сравнению с подгруппой пациенток с проведенной лучевой терапией в суммарной дозе 50 Гр – у 31 (30,7%) больных ( $p = 0,046$ ).

**Таблица 32** – Частота рентгенологически выявляемой лёгочной токсичности

	СД 50 Гр	СД 60-64 Гр	p
Число больных	101 (76,5%)	31 (23,5%)	
Без признаков лёгочной токсичности	70 (69,3%)	12 (38,7%)	0,859
С рентгенологическими признаками лёгочной токсичности	31 (30,7%)	19 (61,3%)	0,046

Для определения степени выраженности рентгенологических изменений лёгочной ткани использовалась классификация по Arriagada, согласно которой к ранним лучевым повреждениям лёгочной ткани относятся усиление лёгочного рисунка, тогда как рентгенологическими признаками поздних лучевых повреждений является наличие фиброзных изменений.

Частота ранних и поздних лучевых повреждений лёгочной ткани у 50 больных в зависимости от суммарной очаговой дозы, проведенной ЛТ представлена в таблице 33.

**Таблица 33** – Частота ранних и поздних лучевых повреждений лёгочной ткани

	Суммарная доза 50 Гр	Суммарная доза 60-64 Гр	Всего:	P
Количество больных	31	19	50	
Ранние лучевые повреждения (усиление лёгочного рисунка)	27 (87%)	9 (47,4%)	36 (72%)	0,031
Поздние лучевые повреждения (фиброзные изменения лёгочной ткани)	6 (19,4%)	8 (42,1%)	14 (28%)	0,043

Данные, представленные в таблице 33, свидетельствуют о том, что в большинстве случаев рентгенологически выявляемые признаки лучевых повреждений лёгких в виде усиления лёгочного рисунка выявлены у 36 (72%)

больных. Достоверно чаще они регистрировались в группе больных с суммарной дозой 50 Гр – у 27 (87%) больных в сравнении с их частотой в подгруппе больных с радикальной проведенной ЛТ – у 9 (47,4%),  $p = 0,031$ .

Рентгенологически выявляемые признаки поздних повреждений лёгочной ткани, наоборот, достоверно чаще были зарегистрированы у больных с более высокой курсовой суммарной дозой лучевой терапии – у 8 (42%) больных в сравнении с 6 (19,4%) больных,  $p = 0,043$ .

Достаточно высокая частота рентгенологически определяемой токсичности лёгочной ткани объясняется объёмом проведенной лучевой терапии - молочная железа/передняя грудная стенка и зоны лимфооттока, что связано с неизбежным лучевым воздействием на верхушку лёгкого.

Выраженности клинических проявлений повреждений лёгочной ткани нам определить не удалось, т.к. работа является ретроспективной, а записи в клинических картах ограничивались только описанием рентгенологического исследования.

В нашей работе мы не исследовали влияние применения химиопрепаратов и гормонотерапии на развитие лёгочных повреждений.

Безусловно, частота и степень выраженности лёгочных повреждений зависит от дозиметрических параметров (подведенной дозы, V20 и MLD). Объём лёгкого, получивший дозу 20 Гр, является важным прогностическим фактором для развития лучевого пульмонита. Известно, что по рекомендациям QUANTEC при соблюдении значения V20 lungs <30-35%, MLD <20-23Гр риск возникновения пульмонита составляет менее 20%. Но такой анализ не входил в задачи нашего исследования.

Интересно отметить, что рентгенологические признаки усиления лёгочного рисунка у больных в нашем исследовании определялись чаще всего через 6-12 недель после окончания ЛТ и в большинстве случаев переставали визуализироваться без проведения специального лечения через 8-12 недель после его выявления.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Современные подходы к лечению больных раком молочной железы с отеком кожи включают в себя применение не только системной лекарственной (химио- или гормоно-) терапии на первом этапе, но и локальных (хирургического и лучевого) методов воздействия [81]. Примерно 1/3 пациентов с местно-распространенными формами РМЖ «устойчивы» к неoadъювантной химиотерапии (что проявляется сохранением отека кожи), в связи с чем выполнение оперативного вмешательства, по мнению ряда специалистов, невозможно [82, 83]. До сих пор нет четко выработанного стандарта по последовательности того или иного локального метода. Выбор в пользу очередности во многом субъективен и зависит от мнения/опыта какого-либо конкретного специалиста.

В последние годы была проведена переоценка значения предоперационной лучевой терапии. В нескольких исследованиях было подтверждено, что применение ДЛТ позволяет уменьшить опухолевую нагрузку и предоставляет возможность для хирургического вмешательства [84, 85].

Несколько опубликованных работ продемонстрировали: пациенты с предоперационной ДЛТ в сочетании с ХТ или ГТ, получили преимущества в отдаленных результатах [86, 87]. Благодаря комбинированному использованию предоперационной ДЛТ и ХТ/ГТ с последующим выполнением оперативного вмешательства клиницисты могут оценить клинический эффект за относительно короткий период времени и скорректировать последующее лечение [88, 89].

Однако высокая частота выраженных осложнений (*фиброз, эпидермит и пр.*), а также токсических реакций в случае сочетанного применения химиолучевой терапии усложняет хирургическое лечение, удлиняет время операции, а зачастую делает невозможным применение реконструктивного этапа, что особенно актуально для молодых пациенток и повышения качества их жизни [90, 91]. Большую лучевую нагрузку отмечают также ряд других авторов [92, 93]. Наше исследование также подтвердило, что проведение ДЛТ в высоких дозах (по

радикальной программе) ассоциировано с значимым увеличением количества осложнений: рентгенологические признаки поздних лучевых повреждений (выраженные фиброзные изменения) наблюдались чаще в группе пациентов с радикальной программой (42% в сравнении с 19,4%,  $p = 0,043$ ).

Кроме того, зачастую даже после проведения ДЛТ, отек кожи не только сохраняется, но и становится более массивным за счет кожных реакций, что также затрудняет интерпретацию результатов проведенного лечения. В целом, отсутствие большого опыта (в том числе, проспективных рандомизированных исследований), подходящих и безопасных планов лечения, критериев отбора пациентов, маркеров/биомаркеров чувствительности к ДЛТ, а также наличие технических ограничений затрудняет применение ДЛТ на неoadьювантном этапе. Возможно, в дальнейшем, сравнивая опухолевые ткани до и после лучевой терапии, анализируя различия на молекулярном уровне, можно будет получить информацию, связанную с радиочувствительностью опухолевых клеток, что поможет понять изменения в иммунном микроокружении и индивидуализировать проведение ДЛТ [94].

Таким образом, основной целью данной работы является оптимизация и определение оптимальной тактики лечения больных раком молочной железы с отеком кожи с неполным ответом на неoadьювантную лекарственную терапию. Важно отметить, что в настоящее время ни в отечественных, ни в зарубежных клинических рекомендациях пока нет ответа на данный вопрос. Таким образом, наш материал является, несомненно, новаторским. Относительно небольшое количество пациентов в нашем исследовании не позволяют сделать однозначных выводов. Тем не менее, полученные данные представляют большой интерес и практическую значимость, а также создают предпосылки для дальнейшего накопления подобного материала и его оценки.

На первом этапе задача, которая стояла перед нами – определение количества больных в период за 2010-2018гг., у которых сохранялся отек кожи после НАЛТ при условии рутинной диагностики. По итогу в наше ретроспективное нерандомизированное исследование были отобраны 182

пациентки с неполным ответом на НАЛТ, которые в дальнейшем получили в разной последовательности и объемах локальное лечение и в зависимости от этого разделены на три группы.

Мы оценили возможность сравнения данных групп по их индивидуальным характеристикам (возраст, стадия заболевания, гистологические и иммуногистохимические характеристики опухоли и пр.), и пришли к выводу, что в целом группы сопоставимы друг с другом. Исключением стало преобладающее большинство больных с вариантом люминальный В Her2/neu негативный и тройной негативный в I группе. Однако при проведении нами многофакторного анализа не было выявлено существенного влияния этих показателей на результаты выживаемости, в связи с чем ими можно было пренебречь.

Наиболее значимой характеристикой наших больных стоит отметить сохраняющийся отек кожи, который на момент начала НАЛТ составлял 76,3% в I группе, 73,4% – во II группе, 70,1% – в III группе; а на момент локального лечения – 62,3% в I группе, 60,2% – во II группе и 69,1% – в III группе. Проведенный нами факторный анализ показал, что степень распространенности отека кожи до лечения не оказывает влияния на отдаленные результаты общей выживаемости, однако в случае положительной динамики на фоне лекарственной терапии, уменьшается риск возникновения отдаленных метастазов.

Несмотря на то, что оценка изменений степени выраженности отека на фоне проведения НАЛТ затрагивается практически в любой статье, до настоящего времени не существует метода для его объективной оценки. Предпринимались попытки разработки системы количественного определения степени отека кожи (измерение толщины кожи по маммографическим снимкам, по КТ и МРТ снимкам, радиотермометрия, инфракрасная термография, пликотометрия и пр), которые, однако, не получили широкого применения в клинической практике [95, 96, 97, 98, 99, 100, 101].

В свою очередь, в рамках данного исследования, был разработан метод количественной оценки степени отека кожи молочной железы в процентном отношении ко всей площади поверхности кожи молочной железы. Благодаря

этому, стало возможным рассчитать площадь локального поражения отека кожи в каждом конкретном случае. В дальнейшем, в случае внедрения данного способа в широкую клиническую практику это обеспечит возможность более точного стадирования заболевания, оценку динамики распространенности отека кожи до, во время и после неoadьювантного лекарственного лечения, а также выбор оптимального объема хирургического лечения.

На втором этапе нами был проведен сравнительный анализ отдаленных результатов лечения в зависимости от изучаемых групп исследования при разных сроках наблюдения по таким параметрам, как общая и безрецидивная выживаемость, локорегионарный контроль, отдаленное метастазирование.

Необходимо отметить, что при обзоре литературы, не было найдено ни одной работы, проведенной в рамках одного центра, сравнивающей результаты выживаемости пациентов отечной формой РМЖ за определенный временной период в зависимости от очередности локальных методов лечения. Однако опубликовано несколько работ, посвященных описанию результатов выживаемости в принципе, с которыми мы могли бы сопоставить полученные данные.

В целом, отдаленные результаты лечения больных в настоящем исследовании сопоставимы с международными данными. Наши расчеты показали, что показатели общей выживаемости в целом всех пациентов за 3, 5 и 10-летний срок наблюдения составили 76,7%, 60,7% и 30,5%, соответственно, и при этом статистически значимых различий между группами сравнения не имели. Вероятнее всего, стадии IIIA-IIIС, исходно ассоциированы с более низкими показателями выживаемости, в связи с чем изменение очередности локального лечения не влияет на данный показатель.

В мировой литературе подтверждено, что применение тримодального подхода значительно улучшило показатели выживаемости [102]. Так, в 2019г. были опубликованы данные о последовательном лечении больных НАЛТ, операцией, ДЛТ. При этом результаты ОВ, БРВ, ЛРК за 5 лет наблюдения составили 77%, 69%, 89%, соответственно [103]. Данные показатели сопоставимы

с показателями, полученными Romanoff A с соавт.: общая 5-летняя выживаемость - 74%, безрецидивная – 71% [104]. В одной из последних работ, опубликованной в 2021г., при 10-летнем периоде наблюдения ОВ оказалась равной 52,3%, БРВ – 37% [105]. При разделении по стадиям, 10-летняя общая выживаемость для пациентов с ША составила 65,1%, ШВ – 41,2%, ШС – 26,7% [106].

С другой стороны, авторы одного из наиболее крупных исследований, применявшие НАЛТ в сочетании с ДЛТ и операцией, сообщили о 5- и 10-летней ОВ, равной 75,6% и 63,9%, тогда как показатели БРВ при аналогичных сроках составили 64,5 и 52,6% [107]. Alvarado-Miranda с соавт. при использовании такого подхода продемонстрировали ОВ и БРВ за 5 лет наблюдения 84,2% и 76,9%, соответственно [108].

В свою очередь, в более ранних работах 90-х годов сообщают о более низких показателях выживаемости. Согласно публикациям С.А. Perez et al., 5-летняя и 10-летняя выживаемость у больных достигала 45 и 36 % соответственно [109]. Работа G.N. Hortobagyi et al. показала, что при ША стадии пятилетняя общая выживаемость составила 84 %, а при ШВ – 44%, тогда как 10-летняя – 56 и 26 % соответственно [110]. Сообщалось также о 5-летних результатах ОВ, варьировавших от 38 до 65%, и БРВ, - от 30 до 45% [111, 112]. Cristofanilli с соавт. При 5-летнем периоде наблюдения продемонстрировали БРВ на уровне 56%, но при этом подчеркнули, что она значительно лучше, чем с пациентов с первичной отечно-инфильтративной формой (35% против 56%;  $P < 0,001$ ) [113]. Возможно такие показатели связаны с применяемыми режимами химиотерапии, однако в задачи нашего исследования не входила оценка влияния режимов химиотерапии на отдаленные результаты.

В одном из последних наиболее крупных исследований, опубликованном в 2021г., оценивалось влияние пред- и послеоперационной ДЛТ на общую выживаемость 41618 пациентов с местно-распространенной формой РМЖ (в том числе с отечной формой). В результате, 5-летняя общая выживаемость оказалось выше у пациентов, получивших ДЛТ адьювантно (80,01% против 64,08%,  $p < 0,05$ ) [114].



Важно отметить, что проведенный в нашем исследовании детальный анализ также продемонстрировал некоторое достоверное преимущество при проведении хирургического этапа перед лучевым. При 10-летнем периоде наблюдения пациентов I группы ОВ оказалась лучше по сравнению с III (47,8% против 20,7%,  $p=0,017$ ), и, кроме того, была выявлена тенденция при сравнении показателей I и II группы (47,8% против 38,2%,  $p=0,081$ ). Помимо этого, в случае объединения II и III группы и сравнения результатов с I группой, получились аналогичные результаты:  $48,01\% \pm 6,58\%$  (ДИ 95%: 35,12% - 60,90%) против  $26,63\% \pm 7,93\%$  (ДИ 95%: 11,08% - 42,17%),  $p = 0,008$ .

Что касается безрецидивной выживаемости, то проведенный в рамках данного исследования анализ показал статистически значимые отличия за 5-летний период наблюдения между I и II группами сравнения и составил: 54,7% в I группе против 40,7% во II группе ( $p = 0,032$ ). При этом при 10-летнем периоде наблюдения отмечалась тенденция к увеличению показателей ( $p=0,06$ ) – 50,2% против 23,8%. Анализ показателей БВ между II и III группами не показал статистически значимых различий между группами сравнений.

В ходе исследования нами также производилось сравнение показателей БРВ I группы против объединенных II и III групп. В результате было отмечено явное преимущество в показателях БРВ I группы. При выполнении хирургического вмешательства перед ДЛТ показатели БРВ при 5- и 10-летнем периоде наблюдения составили 54,7% и 50,2% против 37% и 28,4%, соответственно ( $p=0,02$  и  $p = 0,036$ ).

Помимо это, в рамках данного исследования был проведен сравнительный анализ риска развития местного (локального/ регионального/ локорегионального) рецидива. Оказалось, что при анализе средних сроков возникновения рецидивов, статистически достоверной разницы между группами получено не было. В целом, средний срок возникновения локорегионарного рецидива составил  $30,29 \pm 2,99$  месяцев. С другой стороны, проведение ДЛТ до оперативного вмешательства увеличивало риск возникновения местного рецидива. Так, 5-летняя выживаемость без локорегионарного рецидива оказалась значимо лучше в I группе по сравнению

с III и составила 87,6% против 74,7%. Кроме того, отмечается тенденция при 10-летнем периоде наблюдения – 85% в I группе против 74,7% в III ( $p=0,078$ ), а также при аналогичных сроках – между I и II группой (85% против 72,3%,  $p = 0,085$ ). В случае объединения групп, достоверное преимущество сохраняется при 5-летнем сроке –  $87,55\% \pm 3,52\%$  (ДИ 95%: 80,66% – 94,45%) против  $75,22\% \pm 4,73\%$  (ДИ 95%: 65,94% - 84,50%),  $p = 0,022$ .

Полученные данные сопоставимы с данными мировой литературы. В раннее опубликованных анализах сообщалось о возникновении местных рецидивов у пациентов с местно-распространенными формами РМЖ в диапазоне от 7.9% до 31% [115, 116, 117]. Hortobagyi G.N показали частоту локорегионарных рецидивов, равную 26% при 5-летнем периоде наблюдения [118]. В другом исследовании в результате применения комплексного подхода результаты ЛРК за 3 и 5 лет составили 90% и 87%, соответственно [119]. В исследовании, опубликованном в 2019г., сообщалось о риске возникновения локальных рецидивов в 11,3% случаев [120].

Анализируя частоту отдаленного метастазирования и сроки его возникновения, мы не получили статистически значимых различий в группах. При 3-летнем периоде наблюдения выживаемость оказалось равной 60,8% при 5-летнем – 52,1%, при 10-летнем – 47%. Аналогичные результаты были продемонстрированы в исследовании Damast S: 3-летняя ВБОМ составила 61%, 5-летняя - 47% [121]. При подробном сравнении показателей ВБОМ за разный период наблюдения в разных группах, нами получены статистически значимое преимущество только при 5-летнем периоде наблюдения в I группе пациентов по сравнению со III (58,4% против 41,0%,  $p = 0,05$ ). При объединенном анализе групп, статистически значимых различий также не было выявлено. Средний срок возникновения отдаленных метастазов также статистически значимо не различался и составил  $28,92 \pm 1,71$  месяцев. Наиболее часто отдаленные метастазы встречались: у 34 пациентов (19%) – в костях, у 30 (16,5%) – в легких, у 28 (15,4%) – в печени, у 15 (8,2%) – в головном мозге.

Исходя из полученных результатов можно сделать вывод о том, что наиболее оптимальной тактикой лечения больных с неполным ответом на НАЛТ, позволяющая добиться наилучших результатов лечения, является тактика I группы – с проведением хирургического этапа до лучевого. Применение именно комплексного подхода (а не комбинированного), а также очередность проведения локального лечения имеет наибольшую прогностическую значимость. Благодаря такому подходу пациенты получают достоверно значимые преимущества как при ОВ, так и при БРВ, а также снижается риск локорегионарного рецидива.

С целью выявления факторов, обладающих предсказывающими свойствами в отношении улучшения показателей выживаемости, нами был проанализированы различные характеристики: возраст, гистологический тип и степень злокачественности, иммуногистохимический статус-молекулярный подтип опухоли, длительность НАЛТ, количество курсов лечения, патоморфоз в опухоли и лимфатических узлах, количество пораженных лимфоузлов, срок между окончанием НАЛТ и началом ДЛТ/датой оперативного вмешательства, срок между окончанием ДЛТ и датой оперативного вмешательства, срок между датой оперативного вмешательства и началом ДЛТ и пр.

Одним из важнейших критериев эффективности неоадьювантного лечения является достижение патоморфологического ответа. Усовершенствование химио-, гормоно- и таргетной терапии улучшило общую частоту достижения pCR при РМЖ, в целом. В нашем исследовании среди 50 больных, получивших неоадьювантную терапию, а затем ДЛТ полного патоморфологического регресса в первичной опухоли удалось достичь в 15 случаях (30%), а частичного – в 35 случаях (70%) (1 степени – 3 пациента (6%), 2 степени – 11 пациентов (22%), 3 степени – 21 пациент (42%). При этом отсутствие какого-либо патоморфологического ответа либо слабая его степень достоверно чаще наблюдалось в I группе (7,7% против 0%,  $p = 0,002$ , и 26,4% против 6%,  $p = 0,012$ , соответственно), тогда как количество больных, которым удалось достичь полного или частичного патоморфоза гораздо реже (2 степень – 16 больных (17,6%), 3 степень – 26 больных (28,6%), 4 степень – 18 больных (19,7%).

Аналогичные данные получились касательно патоморфоза в лимфатических узлах. Отсутствие лечебного патоморфоза статистически значимо чаще встречалось у пациентов I группы (25,4% против 2,6%,  $p = 0,002$ ), 2 степень – у пациентов III группы (10,5% против 29%,  $p = 0,017$ ). Полученные данные наглядно демонстрируют большую эффективность двух методов воздействия (лекарственного и лучевого) на опухоль по сравнению с только лекарственным.

Dhanushkodi M с соавт. подтвердили, что пациенты, получавшие ДЛТ и ПХТ предоперационно чаще достигали полного патоморфологического ответа, чем те, кто получал только ПХТ (25% против 18%,  $p = 0,019$ ) [122].

В опубликованных ранее исследованиях сообщается о достижении полного патоморфологического ответа на уровне 3-18% [123]. В объединенном анализе 12 исследований, Cortazar с соавт. сообщили, что общая частота pCR составляет около 14,5% у пациентов с T4a–c ( $n = 781$ ) [124]. Тогда как в другом исследовании Gentile et al. провели ретроспективное одноцентровое исследование, и при анализе данных 321 больных с T4, общая частота pCR составила примерно 25% (в первичной опухоли – 29%, в лимфатических узлах – 38%). Интересно, что достижение pCR чаще наблюдалось в лимфатических узлах, чем в первичной опухоли [125].

При этом, если рассматривать только пациентов с ШВ стадиями, то достижение клинического ответа в принципе, полный клинический ответ, а также полный патоморфологический ответ отмечается в 79.2%, 17.5%, и 12.5%, соответственно [126].

В ходе нашего исследования был проведен детальный анализ факторов, оказывающих влияние на каждый вид выживаемости у пациентов с отеком кожи и неполным ответом на НАЛТ. В мировой литературе нам не удалось найти масштабных исследований, посвященных данному вопросу, однако есть ряд работ, описывающих значение отдельных факторов. Проведенный в ходе нашего исследования факторный анализ показал, что предикторы, оказывающие существенное влияние на разные типы выживаемости, отличаются.

К примеру, на ОВ статистически достоверную разницу оказали возраст пациентов ( $p = 0,034$ ), степень лечебного патоморфоза в лимфатических узлах ( $p = 0,049$ ), а также количество пораженных лимфоузлов ( $p = 0,021$ ). Неожиданно, при анализе влияния возраста выявлены достоверные отличия в показателях выживаемости в возрастной группе до 45 лет. Общая выживаемость в младшей возрастной группе оказалась достоверно лучше, чем в старшей ( $p < 0,05$ ).

Оценено влияние статуса регионарных лимфатических узлов на отдаленные результаты лечения. Выявлено, что увеличение числа пораженных лимфатических узлов ухудшает показатели общей выживаемости. Достоверное преимущество получают пациенты либо вообще без ( $p = 0,032$ ), либо с 1-2 пораженными лимфоузлами ( $p = 0,012$ ).

Достижение полного лечебного патоморфоза в лимфатических узлах достоверно улучшает показатели выживаемости ( $p = 0,01$ ). Аналогичная тенденция отмечается также и с достижением патоморфоза в опухоли ( $p = 0,09$ ).

В мировой литературе нам удалось найти ряд других факторов, влияющих на ОВ. Так, в исследовании Dhanushkodi M с соавт. многофакторный анализ показал, что пациенты с размером опухоли более 10 см, тройным негативным подтипом, отсутствием полного патоморфологического ответа и наличием лимфоваскулярной инвазии ( $p = 0,001$ ) достоверно снижали общую выживаемость [127].

В результате нашего исследования также был выявлен также ряд факторов, влияющих на БРВ. Оказалось, что пациенты с прогрессированием отека кожи молочной железы ( $p = 0,045$ ), с длительным промежутком между окончанием НАЛТ и началом локальной терапии (более 9 недель,  $p = 0,028$ ), а также с большим количеством пораженных лимфатических узлов ( $p = 0,01$ ), отсутствием лечебного патоморфоза в опухоли ( $p = 0,013$ ) и лимфатических узлах ( $p = 0,014$ ) имеют худшие показатели БВ. Ни число курсов неoadьювантной полихимиотерапии, ни длительность гормонотерапии не отразились на частоте и характере рецидивов.

При этом, в исследовании Corso G. с соавт при многофакторном анализе промежуток между системным и локальным лечением > 6 недель ассоциировался

с ухудшением БРВ ( $p < 0,001$ ) [128]. В работе Sanford R. значимо ухудшал выживаемость срок более 8 недель [129].

Среди факторов, влияющих на риск развития локорегионарного рецидива, нами был выявлен возраст ( $p=0,021$ ), длительность НАЛТ ( $p=0,009$ ), количество пораженных лимфоузлов ( $p=0,021$ ). Оказалось, что с более низким риском развития локорегионарного рецидива ассоциируется возраст до 45 лет, длительность проведения НАЛТ до 6 месяцев, а также отсутствие пораженных лимфатических узлов. Влияние количества пораженных лимфоузлов на возникновение локорегионарного рецидива подтверждает исследование [130, 131]. При факторном анализе, нами не была выявлена статически значимое влияние на возникновение локорегионарного рецидива возраста пациентов, менопаузального статуса, размера опухоли, степени дифференцировки опухоли и наличие pCR, что совпадает с данными нескольких исследований [132, 133, 134]. В то же время, в исследовании Gülben K с соавт. подчеркивается значимость клинического ответа на возникновение ЛРР: у пациентов с клиническим прогрессированием заболевания или стабилизацией, риск возникновения ЛРР в 5 раз больше [135].

При анализе взаимосвязи результатов ВБОМ и различных факторов выявлено, что достоверное влияние оказывает период между окончанием неoadьювантного лечения и началом локального лечения (операция или ДЛТ),  $p = 0,031$ , и количество пораженных лимфатических узлов,  $p = 0,033$ . Оптимальное начало локального лечения – в период до 2х месяцев после окончания ДЛТ.

Таким образом, полученные результаты в отношении факторов, предсказывающих достижение наилучших отдаленных результатов, сопоставимы с данными других авторов. Кроме того, нам удалось выявить ряд новых факторов, также способствующих улучшению показателей той или иной выживаемости. Хотелось бы отметить, что наше исследование подтвердило, что в целом, достижение pCR значительно улучшает выживаемость, снижая риск местного и отдаленного рецидива в опухолях cT4 по сравнению с пациентами без pCR. А одним из наиболее значимых факторов, влияющим практически на все показатели

выживаемости, стало количество пораженных лимфатических узлов. Необходимы дальнейшие проспективные рандомизированные исследования, которые позволят более детально изучить влияние данных факторов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время на основании длительного пути развития методов лечения больных РМЖ с отеком кожи считается, что неоспоримое преимущество имеет комплексный подход. Не вызывает сомнений, что лечение опухолевого процесса такой распространенности должно начинаться с системной терапии. Однако, в литературе представлено недостаточно экспериментальных и клинических данных, отражающих как очередность локальных методов лечения влияет (и вообще влияет ли) на отдаленные результаты лечения пациенток с неполным ответом на неoadьювантную лекарственную терапию [136, 137, 138].

В случае неэффективности лекарственных препаратов в схему лечения включается лучевая терапия. Такой алгоритм в первую очередь направлен на перевод неоперабельного процесса в операбельный поскольку считается, что сохранение отека является маркером неоперабельности процесса, а возможности хирургического лечения в этом случае очень ограничены [139, 140].

В ходе нашего исследования нам удалось разработать методологию расчета процента локального отека кожи при раке молочной железы. Это позволит более точно стадировать заболевание, оценивать динамику распространенности отека кожи до, во время и после неoadьювантного лекарственного лечения, а также обеспечит правильный выбор объема хирургического лечения.

Кроме того, нам удалось описать отдаленные результаты 182 пациенток. Несмотря на то, что данное исследование имеет ограничения из-за его ретроспективного подхода, наша популяция пациентов раком молочной железы с отеком кожи с неполным ответом на неoadьювантную лекарственную терапию является одной из самых больших, описанных в литературе. Кроме того, исследования, оценивающие отдаленные результаты в течение 10 лет у пациентов с T4, в принципе очень ограничены и редко встречаются в литературе.

Подводя итоги, мы можем отметить, пациентов с сохраняющимся отеком кожи после НАЛТ можно и нужно оперировать, поскольку подход НАЛТ + операция + ДЛТ является наиболее оптимальным и позволяет добиться



наилучших результатов ОВ, БРВ, локального контроля и отдаленного метастазирования. Кроме того, проведенные одно- и многофакторный анализ позволил выявить ряд критериев, оказывающих значимое влияние на данные показатели выживаемости.

## ВЫВОДЫ

1. При анализе 10-летней общей выживаемости показатели оказались лучше у пациентов I группы по сравнению с III (47,8% против 20,7%,  $p = 0,017$ ). При оценке безрецидивной выживаемости выявлены преимущества в показателях 5-летней выживаемости I группы против II (54,7% против 40,7%,  $p = 0,032$ ). Оценка локорегионарного контроля выявила улучшение 5-летней выживаемости пациентов в I группе по сравнению с III (87,6% против 74,7%,  $p=0,047$ ). При сравнении показателей выживаемости без отдаленных метастазов получено статистически значимое преимущество 5-летней выживаемости I группы по сравнению с III (58,4% против 41%,  $p = 0,046$ ).

2. При проведении многофакторного анализа выявлено, что на показатели общей выживаемости влияли: количество пораженных лимфоузлов ( $p = 0,012$ ), возраст пациенток ( $p = 0,011$ ). На показатели безрецидивной выживаемости влияли: количество пораженных лимфоузлов ( $p = 0,011$ ), прогрессирование отека кожи молочной железы ( $p = 0,047$ ). На показатели выживаемости без локорегионарного рецидива влияло длительность периода между операцией и ДЛТ 12 и больше недель ( $p=0,006$ ). На показатели выживаемости без отдаленных метастазов количество пораженных лимфоузлов ( $p = 0,017$ ).

3. Проведение ДЛТ по радикальной программе сопряжено с большим числом как ранних ( $p = 0,03$ ), так и поздних ( $p = 0,043$ ) лучевых повреждений лёгочной ткани. Выполнение ДЛТ до или после хирургического этапа лечения не влияет на частоту возникновения осложнений.

4. Разработан количественный метод определения степени отека кожи, позволяющий оценить его динамику в процессе неoadьювантной лекарственной терапии, что является прогностически значимым фактором.

5. Последовательное проведение неoadьювантной лекарственной терапии, хирургического вмешательства, дистанционной лучевой терапии позволяет улучшить онкологические результаты лечения и является оптимальной

последовательностью у больных с сохраняющимся отеком кожи после неoadьювантной лекарственной терапии.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БРВ – безрецидивная выживаемость

ВБОМ – выживаемость без отдаленных метастазов

ДИ – доверительный интервал

ЛРК – локорегионарный контроль

ММГ - маммография

МРТ – магнитно-резонансная томография

НАЛТ – неoadьювантная лекарственная терапия

ОВ – общая выживаемость

ОИФ – отечно-инфильтративная форма

ОР – отношение рисков

пПР – полная патоморфологическая регрессия

ПХТ - полихимиотерапия

РМЖ – рак молочной железы

РП – рецепторы прогестерона

РЭ – рецепторы эстрогенов

УЗИ – ультразвуковое исследование

non-pCR – неполный патоморфологический ответ

pCR – полный патоморфологический ответ

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Каприн, А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. – илл. – 239 с.
2. Aebi, S. Locally advanced breast cancer / S. Aebi, et al. // *Breast*. – 2022. — №2. – P.58-62.
3. Curigliano, G. Best management of locally advanced inoperable breast cancer / G. Curigliano, et al. // *European Journal of Cancer*. – 2013. – №2 (11). – P.289-290.
4. Newman, L.A. Management of patients with locally advanced breast cancer / L.A. Newman / *Current Oncology Reproduction*. – 2004. – №1 (6). – P. 53.
5. Портной, С.М. Первичная и вторичная отечно-инфильтративная формы рака молочной железы: сходство или различия? / С.М. Портной, и др. // *Российский биотерапевтический журнал*. – 2009. – №3 (8). – С. 75-80.
6. Shen, J. Effective local control and long-term survival in patients with T4 locally advanced breast cancer treated with breast conservation therapy / J. Shen, et al. // *Annals of Surgical Oncology*. – 2004. – №9 (11). – P.854-860.
7. Чихвадзе, В.Д. Отечно-инфильтративный рак молочной железы: целесообразность разделения на первичную и вторичную формы / В.Д. Чихвадзе, и др. // *Онкология Журнал им. П.А. Герцена*. – 2015. – №1. – С. 21-24.
8. Lee, W.F. Epidemiology of inflammatory breast cancer (IBC) /W.F. Lee, et al. // *Breast Disease*. – 2006. – №22. – P. 9-23.
9. Woodward, WA. Inflammatory breast cancer: unique biological and therapeutic considerations / W.A. Woodward // *The Lancet Oncology*. Lancet Publishing Group. – 2015. – №15 (16). – P. 568-576.
10. Беришвили, И.Б. Первичная и вторичная отечно-инфильтративная формы рака молочной железы: сходство или различия? / И.Б. Беришвили, и др. // *Российский биотерапевтический журнал*. – 2009. – №3. – С. 75-80.

11. Van der Auwera, I. Tumor lymphangiogenesis in inflammatory breast carcinoma: a histomorphometric study / I. Van der Auwera, et al. // *Clinical Cancer Research*. – 2005. – №11. – P. 7637-7642.
12. Colpaert, C.G. Inflammatory breast cancer shows angiogenesis with high endothelial proliferation rate and strong E-cadherin expression / C.G. Colpaert, et al. // *British Journal of Cancer*. – 2003. – №88. – P. 718-725.
13. Kleer, C.G. Persistent E-cadherin expression in inflammatory breast cancer / C.G. Kleer, et al. // *Modern Pathology*. – 2001. – №14. – P.458-464.
14. Comen, E. Clinical implications of cancer self-seeding / E. Comen, et al. // *Nature Reviews Clinical Oncology*. – 2011. – №8. – P. 369-377.
15. Giordano, S.H. Inflammatory breast cancer. Clinical progress and the main problems that must be addressed / S.H. Giordano, et al. // *Breast Cancer Research*. – 2003. – №5. – P. 284-288.
16. Cristofanilli, M. Update on the Management of Inflammatory Breast Cancer / M. Cristofanilli, et al. // *The Oncologist*. – 2003. – №2 (8). – P. 141-148.
17. Iwamoto, T. Different gene expressions are associated with the different molecular subtypes of inflammatory breast cancer / T. Iwamoto, et al. // *Breast Cancer Research Treatment*. – 2011. – №125. – P. 785-795.
18. Masuda, H. Comparison of molecular subtype distribution in triple-negative inflammatory and non-inflammatory breast cancers / K.A. Baggerly, et al. // *Breast Cancer Research*. – 2013. – №15. – P. 112-115.
19. Van Laere, S.J. Uncovering the molecular secrets of inflammatory breast cancer biology: an integrated analysis of three distinct affymetrix gene expression datasets / S.J. Van Laere, et al. // *Clinical Cancer Research*. – 2013. – №19. – P. 4685-4696.
20. Woodward, W.A. Genomic and expression analysis of microdissected inflammatory breast cancer / W.A. Woodward, et al. // *Breast Cancer Research Treatment*. – 2013. – №138. – P. 761-772.

21. Masuda, H. Long-term treatment efficacy in primary inflammatory breast cancer by hormonal receptor- and HER2-defined subtypes / H. Masuda, et al. // *Annals of Oncology*. – 2014. – №25. – P. 384-391.
22. Bertucci, F. Genomic profiling of inflammatory breast cancer: a review / F. Bertucci et al. // *Breast*. – 2014. – №23(5). – P. 538-545.
23. Bertucci, F. NOTCH and DNA repair pathways are more frequently targeted by genomic alterations in inflammatory than in non-inflammatory breast cancers / F. Bertucci et al. // *Molecular Oncology*. – 2020. – №14(3). – P. 504-519.
24. Bekhouche, I. High-resolution comparative genomic hybridization of inflammatory breast cancer and identification of candidate genes / I. Bekhouche, et al. // *PLoS One*. – 2011. – №6. – P.327-334.
25. Bertucci, F. Gene expression profiling for molecular characterization of inflammatory breast cancer and prediction of response to chemotherapy / F. Bertucci, et al. // *Cancer Research*. – 2004. – №64. – P. 8558-8865.
26. Nguyen, D.M. Molecular heterogeneity of inflammatory breast cancer: a hyper proliferative phenotype / D.M. Nguyen, et al. // *Clinical Cancer Research*. – 2006. – №12. – P. 5047-5054.
27. Kalli, S. Lesions of the skin and superficial tissue at breast MR imaging. / S. Kalli, et al. // *Radiographics*. – 2010. – №30. – P. 1891-1913.
28. Balema, W. Inflammatory breast cancer appearance at presentation is associated with overall survival. / W. Balema, et al. // *Cancer Medicine*. – 2021. – №10(18). – P. 6261-6272.
29. Mateo, A.M. Patterns of Care and Efficacy of Chemotherapy and Radiotherapy in Skin-Involved Breast Cancers of All Sizes / A.M. Mateo, et al. // *Clinical Breast Cancer*. – 2019. – №4 (19). – P. 292-303.
30. Zucali, R. Small Size-T4 Breast-Cancer. Natural History and Prognosis / R. Zucali, et al. // *Tumori*. – 1981. – №3 (67). – P. 225-230.
31. Güth, U. Scope and significance of non-uniform classification practices in breast cancer with non-inflammatory skin involvement: a clinicopathologic study and an

- international survey / U. Güth, et al. // *Annals of Oncology*. – 2005. – №10 (16). – P. 1618-1623.
32. Güth, U. T4 category revision enhances the accuracy and significance of stage III breast cancer / U. Guth, et al. // *Cancer*. – 2006. – №106. – P. 2569-2575.
  33. Güth, U. A new approach in breast cancer with non-inflammatory skin involvement / U. Guth, et al. // *Acta Oncologica*. – 2006. – №45. – P. 576-583.
  34. Guth, U. Breast cancer with noninflammatory skin involvement: new data revise the traditional image of a "classical" clinicopathologic entity / U. Guth, et al. // *Praxis*. – 2006. – №95. – P. 1829-1835.
  35. Silverman, D. Skin involvement and breast cancer: are T4b lesions of all sizes created equal? / D. Silverman, et al. // *Journal of the American College of Surgeons*. – 2014. – №3 (219). – P. 534-544.
  36. Miglietta, L. Prognostic value of estrogen receptor and Ki-67 index after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer expressing high levels of proliferation at diagnosis. / L. Miglietta, et al. // *Oncology*. – 2010. – №7 (34). – P. 255-261.
  37. Gueth, U. Non-inflammatory skin involvement in breast cancer, histologically proven but without the clinical and histological T4 category features / U. Gueth, et al. // *Journal of Surgical Oncology*. – 2007. – №95. – P. 291-297.
  38. Wieland, A.W. Determinants of prognosis in breast cancer patients with tumor involvement of the skin (pT4b) / A.W. Wieland, et al. // *Breast Journal*. – 2004. – №4. – P. 123-128.
  39. Silverman, D. Skin involvement and breast cancer: are T4b lesions of all sizes created equal? / D. Silverman, et al. // *Journal of the American College of Surgeons*. – 2014. – №3 (19). – P.534-544.
  40. Shen, J. Effective local control and long-term survival in patients with T4 locally advanced breast cancer treated with breast conservation therapy / J. Shen, et al. // *Annals of Surgical Oncology*. – 2004. – №9(11). – P.854-860.



41. Jr. Poper, T.L. Breast skin thickness: normal range and causes of thickening shown on film-screen mammography / T.L. Jr. Poper, et al. // Canadian Association of Radiologists Journal. – 1984. – №4 (35). – P. 365-368.
42. Ermakov, A.V. The using of the instrumental methods of skin thickness measurement for the diagnosis of inflammatory breast cancer / A.V. Ermakov, et al. // Malignant Tumours. – 2015. – №4. – P. 24-27.
43. Колесник, А.Ю. Новые подходы к диагностическому алгоритму отечно инфильтративной формы рака молочной железы (обзор литературы) / А.Ю. Колесник, и др. // Медицинская визуализация. – 2014. – №5 – С. 124-129.
44. Бурдина, Л.М. Применение радиотермометрии для диагностики рака молочной железы / Л.М. Бурдина // Маммология. – 1998. – №2. – С. 3-12.
45. Carr, K.L. Microwave Radiometry: its Importance to the Detection of Cancer / K.L. Carr // IEEE Transactions on Microwave Theory and Techniques. – 1989. – №12 (37). – С. 73-86.
46. Londero, V. Locally advanced breast cancer: comparison of mammography, sonography and MR imaging in evaluation of residual disease in women receiving neoadjuvant chemotherapy / V. Londero, et al. // European Radiology. – 2004. – №8 (14). – P. 1371-1379.
47. Miller, A.B. Reporting results of cancer treatment / A.B. Miller, et al. // Cancer. – 1981. – №47. – P. 207-214.
48. Singletary, S.E. Surgical management of inflammatory breast cancer / S.E. Singletary // Seminar Oncology. – 2008. – №1 (35). – P. 72-77.
49. Montague, E.D. Radiation management of advanced breast cancer / E.D. Montague // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. – 1978. – №4. – P. 305-307.
50. Chu, A.M. Non-metastatic locally advanced cancer of the breast treated with radiation / A.M. Chu, et al. // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. – 1984. – №10. – P. 2299-2304.

51. Zaharia, M. Radiotherapy in the management of locally advanced breast cancer / M. Zaharia, et al. // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. – 1987. – №13. – P. 1179-1182.
52. Wallgren, A. Preoperative radiotherapy in operable breast cancer: Results in the Stockholm Breast Cancer Trial / A. Wallgren, et al. // Cancer. – 1978. – №42. – P. 1120-1125.
53. Strom, E.A. Results of mastectomy and postoperative irradiation in the management of locoregionally advanced carcinoma of the breast / E.A. Strom, et al. // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. – 1991. – №21. – P. 319.
54. Stjernwald, J. Decreased survival in patients with irradiation postoperatively in operable breast cancer / J. Stjernwald // The Lancet Oncology. – 1974. – №21. – P.1285-1286.
55. Host, H. Postoperative radiotherapy in breast cancer-long term results from the Oslo study / H. Host, et al. // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. – 1986. – №12. – P.727-732.
56. Cuzick, J. Overview of randomized trials of postoperative adjuvant radiotherapy of breast cancer / J. Cuzick, et al. // Cancer Treatment and Reproduction. – 1987. – №71. – P. 15.
57. Cooper, R. Combination chemotherapy in hormone resistant breast cancer / R. Cooper // AACR journal. – 1969. – №10. – P. 15-27.
58. Bartelink, H. Hormonal therapy prolongs survival in irradiated locally advanced breast cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial / H. Bartelink, et al. // Journal of Clinical Oncology. – 1997. – №15. – P. 207-215.
59. Formenti, S.C. Original p53 status predicts for pathological response to 5-fluorouracil and radiation in locally advanced breast cancer/ S.C. Formenti, et al. //Proceedings American Society of Clinical Oncology. – 1997. – №16. – P. 590-597.

60. Портной, С.М. Лечение местно-распространенного рака молочной железы // Сибирский онкологический журнал / С.М. Портной, и др. // Сибирский онкологический журнал. – 2008. – №2. – С.15-22.
61. Machiavelli, M.R. Prognostic significance of pathological response of primary tumor and metastatic axillary lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast carcinoma / M.R. Machiavelli, et al. // The Cancer Journal from Scientific American. – 1998. – №4. – P. 125-131.
62. Lerouge D. Combined chemotherapy and preoperative irradiation for locally advanced noninflammatory breast cancer: updated results in a series of 120 patients. D. Lerouge, et al. // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. – 2004. – №59(4). – P. 1026-1073.
63. Dawood, S. International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment/ S. Dawood, et al. // Annals of Oncology. – 2011. – №22. – P. 515-523.
64. Coskun, U. Effect of different neoadjuvant chemotherapy regimens on locally advanced breast cancer / U. Coskun, et al. // Neoplasma. – 2003. – №3 (50). – P. 210-216.
65. Shanta, V. Preoperative multimodal therapy for locally advanced non-inflammatory breast cancer / V. Shanta, et al. // Clinical Oncology. – 1991. – №3. – P. 137-140.
66. Chakravarthy, A.B. Neoadjuvant Concurrent Paclitaxel and Radiation in Stage II/III Breast Cancer / A.B. Chakravarthy, et al. // Clinical Cancer Research. – 2006. – №5 (12). – P. 1570-1576.
67. Bijker, N. Low risk of locoregional recurrence of primary breast carcinoma after treatment with a modification of the Halsted radical mastectomy and selective use of radiotherapy / N. Bijker, et al. // Cancer. – 1999. – №85(8). – P. 1773-1781.
68. Guire, Mc. Postmastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy / Mc. Guire, et al. // International journal of radiation oncology, biology, physics. – 2007. – №4 (68). – P. 1004-1009.

69. Dominic van Uden, J.P. Pathologic complete response and overall survival in breast cancer subtypes in stage III inflammatory breast cancer / J.P. Dominic van Uden, et al. // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2019. – №176. – P. 217-226.
70. Klein, J. Locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and adjuvant radiotherapy: a retrospective cohort analysis/ J. Klein, et al. // *BMC Cancer*. – 2019. – №1 (19). – P. 306-312.
71. Haagensen, C.D. Stout AP. Carcinoma of the breast 2: criteria for operability// C.D. Haagensen // *Annals of Surgery*. – 1943. – №118. – P. 859-870.
72. Wiggett, W.S. The histology of peau d'orange in breast cancer – what are the implications for surgery? / W.S. Wiggett, et al. // *African Journal of Surgery*. – 2012. – №3 (50). – P. 75-78.
73. Damast, S. Locoregional outcomes of inflammatory breast cancer patients treated with standard fractionation radiation and daily skin bolus in the taxane era. / S. Damast, et al. // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physiology*. – 2010. – №4 (77). – P. 1105-1112.
74. Chen, J.H. Magnetic resonance imaging evaluation of noninflammatory breast cancer with skin involvement after neoadjuvant chemotherapy. / J.H. Chen, et al. // *Annals of Surgical Oncology*. – 2010. – №17(7). – P. 1964-1965.
75. Shanta, V. Retrospective analysis of locally advanced noninflammatory breast cancer from Chennai, South India, 1990-1999/ V. Shanta, et al. // *International Journal of Radiology Oncology Biology Physiology*. – 2008. – №70. – P. 51-58.
76. Alvarado-Miranda, A. Concurrent chemo-radiotherapy following neo-adjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer / A. Alvarado-Miranda, et al. // *Radiation Oncology*. – 2009. – №4. – P. 24-28.
77. Santos, M.A. Preoperative radiotherapy in locally advanced breast cancer patients: Tumor response and patients outcome after 26 years of median follow-up / M.A. Santos, et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2011. – №29. – P. 113-118.

78. Iadenovic, J.M. Tumor response and patient outcome after preoperative radiotherapy in locally advanced non-inflammatory breast cancer patients/ J.M. Iadenovic, et al. // *Journal of Buon.* – 2017. – №2 (22). – P. 325-333.
79. Xu, Y. Effect of sequencing of preoperative systemic therapy on patients with locally advanced breast cancer / Y. Xu, et al. // *Breast Journal.* – 2020. – №10 (26). – P. 1987-1994.
80. Fu, W. Trends and outcomes of neoadjuvant radiotherapy compared with postoperative radiotherapy for malignant breast cancer / W. Fu, et al. // *Oncotarget.* – 2018. – №9 (36). – P. 2525-2536.
81. Wang, M. Neoadjuvant Chemotherapy Creates Surgery Opportunities for Inoperable Locally Advanced Breast / M. Wang, et al. // *Cancer Science.* – 2017. №7. – P. 4463-4467.
82. Estevez, L.G. Evidence-based use of neoadjuvant taxane in operable and inoperable breast cancer / L.G. Estevez, et al. // *Journal of Clinical Cancer Research.* – 2004. – №10 (10). – P. 3249-3261.
83. Kuerer, H.M. Surgery for inoperable breast cancer / H.M. Kuerer, et al. // *The American Journal of Surgery*– 2002. – №2 (183). – P. 160-161.
84. Tryfonidis, K. Management of Locally Advanced Breast Cancer-Perspectives and Future Directions. / K. Tryfonidis, et al. // *Nature Reviews Clinical Oncology.* – 2015. – №3 (112). – P. 147-162.
85. Wang, J. Adjuvant Chemotherapy and Radiotherapy in Triple-Negative Breast Carcinoma: A Prospective Randomized Controlled Multi-Center Trial / J. Wang, et al. // *Radiother Oncology.* – 2011. – №2 (100). – P. 200-204.
86. Kunkler, I.H. Breast-Conserving Surgery With or Without Irradiation in Women Aged 65 Years or Older With Early Breast Cancer (PRIME II): A Randomised Controlled Trial / I.H. Kunkler, et al. // *The Lancet Oncology.* – 2015. – №3 (16). – P. 266-273.
87. Lagendijk, M. Breast Conserving Therapy and Mastectomy Revisited: Breast Cancer-Specific Survival and the Influence of Prognostic Factors in 129,692

- Patients / M. Legendijk, et al. // International Journal of Cancer. – 2018. – №1 (142). – P.165-175.
88. Sharma, R.A. Clinical Development of New Drug-Radiotherapy Combinations / R.A. Sharma, et al. // Nature Reviews Clinical Oncology. – 2016. – №10 (13). – P. 627-642.
89. Ataman, O.U. The Clinical Development of Molecularly Targeted Agents in Combination with Radiation Therapy: A Pharmaceutical Perspective / O.U. Ataman, et al. // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. – 2012. – №4 (84). – P. 447-454.
90. Zaidi, M. Quantitative Visualization of Hypoxia and Proliferation Gradients Within Histological Tissue Sections / M. Zaidi, et al. // Frontiers in Bioengineering and Biotechnology. – 2019. – №7. – P. 397-402.
91. Bauer, J.A. Identification of Markers of Taxane Sensitivity Using Proteomic and Genomic Analyses of Breast Tumors From Patients Receiving Neoadjuvant Paclitaxel and Radiation/ J.A. Bauer, et al.// Clinical Cancer Research. – 2010. – №2 (16). – P. 681-690.
92. Brackstone, M. Concurrent neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy in locally advanced breast cancer / M. Brackstone, et al. // British Medical Journal. – 2017. – №99. – P. 769-776.
93. Kao, J. Concomitant radiation therapy and paclitaxel for unresectable locally advanced breast cancer: Results from two consecutive Phase I/II trials/ J. Kao, et al. // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. – 2005. – №61. – P. 1045-1053.
94. Chakravarthy, A.B. Neoadjuvant Concurrent Paclitaxel and Radiation in Stage II/III Breast Cancer / A.B. Chakravarthy, et al. // Clinical Cancer Research. – 2006. – №5 (12). – P. 1570-1576.
95. Бурдина, Л.М. Применение радиотермометрии для диагностики рака молочной железы / Л.М. Бурдина // Маммология. – 1998. – №2. – С. 3-12.

96. Carr, K.L. Microwave Radiometry: its Importance to the Detection of Cancer / K.L. Carr // Transactions on Microwave Theory and Techniques. – 1989. – №12 (37).
97. Land, D.V. A clinical microwave thermography system / D.V. Land // Journal of Clinical Rheumatology. – 1987 – №34. – P. 193-200
98. Моисеенко, В.М. Кинетические особенности роста рака молочной железы и их значение для раннего выявления опухоли / В.М. Моисеенко, и др. // Маммология. – 1997. – №3. – С. 3-12.
99. Huang, S.Y. The effect of skin thickness determined using breast CT on mammographic dosimetry / S.Y. Huang, et al. // Medicine Physiology. – 2008. – №4 (35). – P. 1199-1206.
100. Gold, R.H. The significance of mammary skin thickening in disorders other than primary carcinoma: a roentgenologic-pathologic correlation. / R.H. Gold, et al. // The American Journal of Roentgenology Radium Therapy and Nuclear Medicine. – 1984. – №4 (35). – P. 365-368.
101. Kwak, J.Y. Unilateral breast edema: spectrum of etiologies and imaging appearances. / J.Y. Kwak, et al. // Yonsei Medical Journal. – 2015. – №4. – P. 24-27.
102. Mamounas, E.P. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27 / E.P. Mamounas, et al. // Journal of Clinical Oncology. – 2012. – №30. – P. 3960-3966.
103. Klein, J. Locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and adjuvant radiotherapy: a retrospective cohort analysis/ J. Klein, et al. // BMC Cancer. – 2019. – №1 (19). – P. 30.
104. Gentile, L.F. Tumor biology predicts pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy in patients presenting with locally advanced breast cancer / L.F. Gentile, et al. // Annals of Surgical Oncology. 2017. – №13 (34). – P. 3896-3902.

105. Corso, G. Ten-year outcome results of cT4 breast cancer after neoadjuvant treatment / G. Corso, et al. // *Journal of Surgical Oncology*. – 2021. – №8 (124). – P.1242-1250.
106. Dhanushkodi, M. Locally Advanced Breast Cancer (LABC): Real-World Outcome of Patients from Cancer Institute, Chennai / M. Dhanushkodi, et al. // *JCO Global Oncology*. – 2021. – №7. – P. 767-781.
107. Shanta, V. Retrospective analysis of locally advanced noninflammatory breast cancer from Chennai, South India, 1990-1999/ V. Shanta, et al. // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. – 2008. – №70. – P. 51-58.
108. Alvarado-Miranda, A. Concurrent chemo-radiotherapy following neo- adjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer / A. Alvarado-Miranda, et al. // *Radiation Oncology*. – 2009. – №4. – P. 24-31.
109. Perez, C.A. Management of locally advanced carcinoma of the breast / C.A. Perez, et al. // *Cancer Medicine*. – 1994. – №74. – P. 453-465.
110. Hortobagyi, G.N. Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery and radiation therapy / G.N. Hortobagyi, et al. // *Cancer*. – 1988. – №12 (62) – P. 2507-2516.
111. Yildirim, E. The analysis of prognostic factors in stage III-B non-inflammatory breast cancer / E. Yildirim // *European Journal of Surgical Oncology*. – 2000. – №26. – P.34-38.
112. Swain, S.M. Selection therapy for sage III breast cancer/ S.M. Swain // *Surgical Clinics of North America*. – 1990. - №70. – P.1061-1080.
113. Cristofanilli, M. Inflammatory breast cancer (IBC) and patterns of recurrence: understanding the biology of a unique disease / M. Cristofanilli, et al. // *Cancer*. – 2007. – №110. – P. 1436-1444.
114. Deng, Y. Impact of Preoperative is Postoperative Radiotherapy on Overall Survival of Locally Advanced Breast Cancer Patients / Y. Deng, et al. // *Front Oncology*. – 2021. – №23. – P. 185-192.



115. Fisher, B. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer / B. Fisher, et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 1998. – №16. – P. 2672-2685.
116. Braud, A.C. Neoadjuvant chemotherapy in young breast cancer patients: correlation between response and relapse? / A.C. Braud, et al. // *European Journal of Cancer*. – 1999. – №35. – P. 392-397.
117. Brain, E. Long term prognostic and predictive factors in 107 stage II/III breast cancer patients treated with anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy / E. Brain, et al. // *British Journal of Cancer*. – 1997. – №75. – P. 1360-1367.
118. Brito, R.A. Long-term results of combined-modality therapy for locally advanced breast cancer with ipsilateral supraclavicular metastases: The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center experience. / R.A. Brito, et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2001. – №19 (3) – P. 628-633.
119. Damast, S. Locoregional outcomes of inflammatory breast cancer patients treated with standard fractionation radiation and daily skin bolus in the taxane era. / S. Damast, et al. // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. – 2010. – №4 (77). – P. 1105-1112.
120. Ataseven, B. Impact of multifocal or multicentric disease on surgery and locoregional, distant and overall survival of 6,134 breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. / B. Ataseven, et al. // *Annals of Surgical Oncology*. – 2015. – №22(4). – P. 1118-1127.
121. Bourgier, C. Exclusive alternating chemotherapy and radiotherapy in nonmetastatic inflammatory breast cancer: 20 years of follow-up / C. Bourgier, et al. // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physiology*. – 2012. – №82 (2). – P. 690-695.
122. Dhanushkodi, M. Locally Advanced Breast Cancer (LABC): Real-World Outcome of Patients from Cancer Institute, Chennai / M. Dhanushkodi, et al. // *JCO Global Oncology*. – 2021. – №7. – P. 767-781.
123. Hunt, K.K. Locally advanced noninflammatory breast cancer / K.K. Hunt, et al. // *Surgical Clinics of North America*. – 1996. – №76. – P. 393-410.

124. Cortazar, P. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis / P. Cortazar, et al. // *The Lancet Oncology*. – 2014. – №9938 (384). – P. 164-172.
125. Romanoff, A. Does nonmetastatic inflammatory breast cancer have a worse prognosis than other nonmetastatic T4 cancers? / A. Romanoff, et al. // *Cancer*. – 2018. – №124. – P. 4314-4321.
126. Gülben, K. Prognostic factors affecting locoregional recurrence in patients with stage IIIB noninflammatory breast cancer / K. Gülben, et al. // *World Journal of Surgery*. – 2007. – №9 (31). – P. 1724-1730.
127. Dhanushkodi, M. Locally Advanced Breast Cancer (LABC): Real-World Outcome of Patients from Cancer Institute, Chennai / M. Dhanushkodi et al. // *Journal of Global Oncology*. – 2021. – №7. – P. 767-781.
128. Corso, G. Ten-year outcome results of cT4 breast cancer after neoadjuvant treatment / G. Corso et al. // *Journal Surgery Oncology*. – 2021. – №8 (124). – P.1242-1250.
129. Sanford, R.A. Impact of Time from Completion of Neoadjuvant Chemotherapy to Surgery on Survival Outcomes in Breast Cancer Patients / R.A. Sanford et al. // *Annals of Surgical Oncology*. – 2016. – №5 (23). – P. 1515-1521.
130. Yang, T.J. The Effect of Molecular Subtype and Residual Disease on Locoregional Recurrence in Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy and Postmastectomy Radiation. / T.J. Yang, et al. // *Annals of Surgical Oncology*. – 2015. – №3. – P. 495-501.
131. Hortobagyi, G.N. Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery and radiation therapy / G.N. Hortobagyi et al. // *Cancer*. – 1988. – №12(62). – P. 2507-2516.
132. McIntosh, S.A. Local recurrence in patients with large and locally advanced breast cancer treated with primary chemotherapy / S.A. McIntosh et al. // *The American Journal of Surgery*. – 2003. – №185. – P.525-531.
133. Huang, E.H. Predictors of locoregional recurrence in patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy, mastectomy, and

- radiotherapy/ E.H. Huang et al. // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. – 2005. – №62. – P. 351-335.
134. Commiskey, R.D. Preoperative chemotherapy for locally advanced breast carcinoma at Charity Hospital, New Orleans, Louisiana / R.D. Commiskey et al. // The American Journal of Surgery. – 1998. – №64. – P.103-106.
135. Gülben, K. Prognostic factors affecting locoregional recurrence in patients with stage IIIB noninflammatory breast cancer / K. Gülben et al. // World Journal of Surgery. – 2007. – №9 (31). – P. 1724-1730.
136. Brackstone, M. Locoregional therapy of locally advanced breast cancer: a clinical practice guideline / M. Brackstone et al. // Current Oncology. – 2015. – №22 (1). – P. 54-66.
137. Coelho, R.C. Is there a role for salvage radiotherapy in locally advanced breast cancer refractory to neoadjuvant chemotherapy? / R.C. Coelho, et al. // Breast. – 2017. – №31. – P. 192-196.
138. Matuschek, C. Long-term cosmetic outcome after preoperative radio-/chemotherapy in locally advanced breast cancer patients / C. Matuschek, et al. // Strahlenther Oncology. – 2019. – №7 (195). – P. 615-628.
139. Pazos, M. Neoadjuvant radiotherapy followed by mastectomy and immediate breast reconstructio: An alternative treatment option for locally advanced breast cancer / M. Pazos, et al. // Strahlenther Oncology. – 2017. – №4 (183). – P. 324-331.
140. Atkin, G.K. The incidence, indications and outcome for the non-operative management of breast cancer / G.K. Atkin, et al. // Journal of Surgery Oncology. - 2007. – №2 (96). – P. 137-143.